

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1911-1912.

N° 7.

SUR LA DÉTERMINATION
DE
L'ACIDITÉ URINAIRE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Juillet 1912

PAR

JEAN MOREL

Pharmacien de 1^{re} classe de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris
Ex-interne des Hôpitaux de Paris.

JURY { MM. GRIMBERT, *Président.*
LEBEAU, *Professeur.*
GUERBET, *Agrégé.*

LA ROCHELLE
IMPRIMERIE NOUVELLE NOEL TEXIER
29, RUE DES SAINTES-CLAIRES, 29
REPRÉSENTANT A PARIS : REGNIER, 21, RUE DE SUEZ

1912

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1911-1912.

N° 7.

SUR LA DÉTERMINATION
DE
L'ACIDITÉ URINAIRE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Juillet 1912

PAR

JEAN MOREL

Pharmacien de 1^{re} classe de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris

Ex-interne des Hôpitaux de Paris.



JURY {

MM. GRIMBERT, *Président.*

LEBEAU, *Professeur.*

GUERBET, *Agrégé.*

LA ROCHELLE
IMPRIMERIE NOUVELLE NOEL TEXIER
29, RUE DES SAINTES-CLAIRES, 29
REPRÉSENTANT A PARIS : REGNIER, 21, RUE DE SUEZ

1912

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GAUTIER, Directeur, *, ☉ I.
BOUCHARDAT, Assesseur, O. *, ☉ I.
E. MUSSON, Secrétaire, *, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. BOUCHARDAT, O. *, ☉ I . . . Hydrologie et minéralogie
GUIGNARD, Membre de l'Institut,
O. *, ☉ I Botanique générale.
VILLIERS, *, ☉ I Chimie analytique.
BOURQUELOT, *, ☉ I Pharmacie galénique.
GAUTIER, *, ☉ I Chimie minérale.
RADAIS, *, ☉ I Cryptogamie.
BÉHAL, O. *, ☉ I Chimie organique.
PERROT, *, ☉ I Matière médicale.
COUTIÈRE, ☉ I Zoologie.
BERTHELOT, ☉ I Physique.
GRIMBERT, ☉ I Chimie biologique.
MOUREU, Membre de l'Institut,
*, ☉ I Pharmacie chimique.
LEBEAU, *, ☉ I Toxicologie.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. *, ☉ I.

Professeur honoraire : M. JUNGFLEISCH, O. *, ☉ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUERBET, ☉ I.	MM. GUÉRIN, ☉ I.
DELÉPINE, ☉ I.	GUÉGUEN, ☉ I.
VALEUR, ☉ A.	LUTZ, ☉ I.
BOUGAULT, ☉ A.	HÉRISSEY, ☉ I.
TASSILLY, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ☉ I Chimie générale.
COUSIN, ☉ I Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ A Micrographie.
MOURLOT, ☉ I Physique.
BARTHELAT, ☉ I Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ☉ A.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX, ☉ I.

A MON PÈRE

MONSIEUR JEAN MOREL

ANCIEN MINISTRE DES COLONIES

SÉNATEUR DE LA LOIRE

MEMBRE DU CONSEIL GÉNÉRAL DE LA LOIRE

MAIRE DE LA VILLE DE CHARLIEU

PHARMACIEN MONORAIRE

LAURÉAT DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

LAURÉAT EX-INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

*« En reconnaissance de la vie de labeur
dont il m'a donné l'exemple ».*

A MA MÈRE

A MA FEMME

« En témoignage de ma profonde tendresse ».

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

« Témoignage d'affection et de dévouement ».

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON GRIMBERT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE PARIS

PHARMACIEN EN CHEF DES HÔPITAUX DE PARIS

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX

*« Hommage de ma sincère reconnaissance
et de mes inaltérables sentiments de
dévouement ».*

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis de remercier encore, avant de commencer l'exposé des travaux effectués en vue de cette thèse :

M. le professeur Grimbert, qui ne nous a épargné ni son dévouement, ni ses encouragements, ni son labeur, ni sa science ;

MM. Lebeau, professeur de toxicologie, et Guerbet, professeur agrégé, à l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris, qui ont bien voulu accueillir notre travail et présider à sa soutenance.

Nous n'oublierons pas non plus les maîtres qui nous ont guidé dans nos études professionnelles et qui ont facilité par cela même notre tâche :

M. Brossard, pharmacien de première classe, ex-interne lauréat des hôpitaux de Paris. C'est dans l'officine de ce praticien consciencieux que nous avons effectué notre stage pharmaceutique et ses conseils nous ont toujours été très précieux ;

M. le docteur Heret, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Antoine, pour l'intérêt qu'il nous a constamment témoigné durant nos quatre années d'internat ;

M. le professeur Hayem, membre de l'Académie de Médecine, médecin des hôpitaux, et M. le professeur agrégé Ricard, chirurgien des hôpitaux, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne, et qui nous ont toujours réservé le plus bienveillant accueil.

Que tous acceptent ici nos remerciements bien sincères et l'hommage de notre profonde reconnaissance !

Nous n'oublierons pas, non plus, M. Vaudin, docteur en pharmacie, président d'honneur de l'Association générale des Syndicats

pharmaceutiques de France, pour l'intérêt qu'il a porté à nos recherches, ni tous ceux qui nous ont prodigué et leur amitié et leur dévouement et dont nous garderons un souvenir reconnaissant ;

A tous nous prions d'agréer l'expression de notre respectueuse gratitude !

SUR LA DÉTERMINATION
DE
L'ACIDITÉ URINAIRE

SUR LA DÉTERMINATION DE L'ACIDITÉ URINAIRE

PLAN DE CE TRAVAIL

Nous nous sommes proposé d'étudier les principaux procédés de dosage de l'acidité urinaire employés jusqu'à nos jours, afin d'en déterminer la valeur, tant au point de vue chimique qu'au point de vue clinique. Mais nous ne nous en sommes tenus qu'aux méthodes titrimétriques, laissant complètement de côté la question de « l'acidité actuelle » déterminée par les moyens physiques (résistivité électrique) que nous n'avons mentionnée qu'à titre de curiosité. Nous n'avons pas abordé non plus le côté purement médical du sujet : heures auxquelles il convient de titrer l'acidité de l'urine ; — volume du liquide sur lequel il est préférable d'opérer ; — valeur que possède cette acidité ou normale ou pathologique. L'ordre adopté est le suivant :

Après un premier chapitre consacré à l'historique de la question nous passons en revue (chapitre II) les principaux éléments pouvant jouer un rôle dans l'acidité urinaire ;

Nous définissons alors (chapitre III) ce que l'on désigne en chimie biologique sous les noms « Acidité apparente » et « Acidité absolue » d'un liquide physiologique, termes qui servent eux-mêmes de classification aux chapitres suivants ;

Sous le titre « Principaux procédés de dosage de l'acidité apparente de l'urine » (chapitre IV) nous traitons des méthodes qui ne sont susceptibles de déceler qu'une partie de l'acidité urinaire. Nous les rangeons en trois classes :

A. — Celles qui sont basées sur l'emploi du tournesol et de la phtaléine du phénol :

- 1^o Procédé Huguet $\left\{ \begin{array}{l} \text{au tournesol} \\ \text{à la phtaléine du phénol ;} \end{array} \right.$
- 2^o Procédé Lépine (dosage acidimétrique par reste) ;
- 3^o Procédé Liéblein modifié par Lépine.

B. — Celles qui sont basées sur l'emploi du curcuma :

Ex. : Procédé Jégou.

C. — Celles qui sont basées sur l'emploi du bleu C4B Poirrier :

Ex. : Procédé Freund et Töpfer.

Dans un cinquième chapitre nous faisons l'étude des procédés que nous qualifions « Procédés particuliers de dosage de l'acidité urinaire », c'est-à-dire de ceux qui ne peuvent trouver place dans les divisions de notre classification. Ce sont :

- 1^o Le procédé Jager ;
- 2^o Le procédé Freund et Töpfer ;
- 3^o Le procédé Le Barbier ;
- 4^o Le procédé Joulie.

Nous abordons alors (chapitre VI) l'énumération des « Principaux procédés de dosage de l'acidité absolue de l'urine », c'est-à-dire de ceux qui se proposent de déceler tous les radicaux hydrogénés des éléments acides du liquide urinaire avec leur valeur théorique. Ce sont :

- 1^o Le procédé Meillère ;
- 2^o Le procédé Gir ;
- 3^o Le procédé Maly-Denigès, dont nous n'indiquons là que le mode opératoire pour mieux faire comprendre les méthodes qui n'en dérivent que par quelques modifications et qui sont :

- 4^o Le procédé Denigès ;
- 5^o Le procédé Lepierre ;
- 6^o Le procédé Astruc ;
- 7^o Le procédé Spindler.

Le chapitre VII comprend l'étude complète du procédé Maly-Denigès, c'est-à-dire : la détermination de l'acidité urinaire par ce procédé, la technique de l'opération, l'étude chimique de la mé-

thode, sa critique générale et enfin sa critique particulière basée sur une série d'expériences personnelles.

Dans le huitième chapitre nous terminons cette revue des procédés de dosage de l'acidité absolue du liquide urinaire par la description de la méthode Jégou dont l'étude critique et expérimentale nous amène à proposer (chapitre IX) un procédé plus simple de titrage de l'acidité de l'urine et qui ne laisse rien à désirer au point de vue de l'exactitude ;

Enfin un dixième et dernier chapitre contient nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'histoire de l'acidité urinaire remplirait à elle seule un volume car cette question, qui préoccupa de tous temps les chimistes et les physiologistes, donna lieu à de nombreuses controverses scientifiques. Nous serons donc obligés dans ce modeste travail de limiter nos efforts, ne nous arrêtant qu'aux principales étapes de la route poursuivie par les chercheurs et qui les ont conduits à la théorie phosphatique actuelle.

Il faut remonter au XVIII^e siècle pour trouver dans les annales de la science quelques indications au sujet de l'acidité urinaire. Cette réaction acide de l'urine attira pour la première fois l'attention de Proust (1), à qui revient par conséquent l'honneur de l'avoir mise en évidence.

En 1776 Scheele convenait lui aussi que l'urine était acide et, poussant plus avant l'étude de la question, il isolait l'acide urique (2) qu'il appelait « acide lithmique » parce que, disait-il, il se rencontrait souvent dans les calculs de la vessie.

En 1787 Nicolas (3) parlait aussi de l'acidité de l'urine, mais pas plus que ses prédécesseurs, il ne recherchait les causes de cette acidité qu'il attribuait comme eux à la présence d'une matière savonneuse dans l'urine.

En 1794 Fourcroy (4) faisait mention pour la première fois de l'action de l'urine sur le tournesol qui avait pour effet « de le faire virer au rouge », et, croyant que l'acidité urinaire était imputable à la présence de l'acide urique, découvert par Scheele en 1776, il en étudiait les propriétés, admettait qu'il pouvait être en effet un des principaux éléments de l'acidité, mais qu'il n'était pas le seul, et qu'il fallait lui associer les phosphates acides, l'acide acéteux et l'acide benzoïque. Il confondait du reste ce dernier avec l'acide hippurique, dont la présence ne fut signalée par Liebig qu'en 1844 et qui fut mis en évidence dans l'urine par Lehmann en 1839. Poulletier et Delassalle étaient du même avis.

A mesure d'ailleurs qu'un nouveau principe acide était reconnu dans l'urine, tout aussitôt il devenait l'élément principal de l'acidité urinaire. Ainsi, en 1806, Fourcroy et Vauquelin (5) ayant isolé l'acide acétique de l'urine, celle-ci dut un temps ses propriétés acides à l'acide acétique, théorie admise par Thénard (6) la même année. En 1810 Berzélius démontrait la présence de l'acide lactique libre dans l'urine et l'acide lactique devint à son tour l'élément acide par excellence du liquide urinaire.

Ces idées prévalurent un assez long temps du reste, jusqu'en 1824, époque à laquelle Prout (7) tentait de démontrer que l'acide urique n'existait pas à l'état libre dans les urines, ce qui conduisit Liebig à émettre sa célèbre théorie de l'acidité phosphatique qui n'a pas sensiblement varié de nos jours.

Donc Liebig, en 1832, étudiant l'action de l'acide urique sur les phosphates basiques, prétendait qu'ils étaient transformés en phosphates neutres et en phosphates acides, véritables causes de l'acidité urinaire.

Deux écoles se trouvèrent alors en présence : l'une qui admettait avec Rayer (1839) (8) et Donné (1847) qu'en effet l'acide urique n'existait pas à l'état libre dans les urines, qu'il s'y trouvait à l'état d'urate alcalin, mais que néanmoins l'acidité de l'urine n'était pas due aux phosphates acides, mais bien à l'acide lactique isolé par Berzélius. L'autre, représentée par Vigla et Quévenne, soutenait au contraire que l'acide urique existait à l'état libre dans l'urine, puisque Bouchardat et Lecanu venaient d'en

reconnaître des dépôts spontanés, et que cet acide urique était la cause principale de l'acidité urinaire.

Parmi les savants qui illustrèrent ces écoles dans la suite, citons : Robin et Verdeil (9), Beale, Bence-Jones (10), Golding-Bird, Neubauer, Vogel et les physiologistes Béraud et Béclard, qui attribuaient aux phosphates acides de soude la cause de la réaction acide de l'urine. Mentionnons aussi Longet, pharmacien en chef de l'hôpital du Midi, qui soutenait l'idée émise primitivement par Berzélius.

En 1872 Byasson étudiait à son tour « les causes de la réaction acide de l'urine normale chez l'homme et ses variations » (11). Cette acidité, disait-il, ne pouvait être due qu'en partie et pour une part bien minime à l'acide urique et à l'acide hippurique libres, car ces deux acides donnaient, en présence du phosphate de soude, un urophosphate et un hippurophosphate de soude. Mais, ces deux derniers sels étant peu stables, l'acide carbonique de l'air suffisait seul à leur dissociation, si bien que finalement l'acidité urinaire pouvait se traduire par ces trois éléments : acide urique, acide hippurique et acide carbonique.

Nous signalerons en passant l'idée curieuse émise par Thudichum (1870-1877), qui attribuait l'acidité de l'urine à l'acide cryptophanique (?), et nous arrivons à l'année 1884, époque à laquelle les travaux de Denigès (12) semblaient donner raison et paraissent encore de nos jours faire prévaloir la théorie de l'acidité phosphatique de Liebig. Denigès prouvait que tous les phosphates urinaires ne pouvaient exister que sous forme de sels acides maintenus en solution à la faveur d'un acide et non à l'état de phosphates trimétalliques, qui sont transformés en phosphates monométalliques, même sous l'influence des acides faibles. Ce qui l'amenait aux conclusions suivantes :

A. — L'acidité de l'urine paraît due par ordre d'importance :

- 1^o Aux phosphates monométalliques ou phosphates acides ;
- 2^o Aux acides urique, carbonique, hippurique et à leurs sels acides ;

3^o A des traces probables d'acides minéraux libres et à de petites quantités de nombreux acides de la série aromatique.

B. — On ne peut, dans l'état actuel de la science, trouver

dans l'urine normale fraîche les acides acétique et lactique à moins qu'on ne se serve, pour rechercher ces substances, de méthodes pouvant altérer les constituants de l'urine.

★★

Pour terminer cet historique de l'acidité urinaire nous mentionnerons les idées récentes auxquelles elle donna lieu et tout d'abord celles émises par Wagner en 1907 (13). Wagner prétend que les phosphates ne jouent aucun rôle direct dans l'acidité de l'urine, qu'il attribue presque totalement à l'acide hippurique. Il base ses conclusions sur l'expérience suivante : Ayant concentré de l'urine à la température de 30 à 40° sous pression réduite et dans un courant de gaz inerte, il épuise le résidu par de l'alcool absolu additionné de 10 % d'éther. De ce mélange éthéro-alcoolique il isole une substance qui cristallise en prismes fondant à 131° et qui a la composition centésimale suivante :

Carbone.	25,4
Hydrogène.	7,3
Azote.	41,4 %.

Il traite cette substance par l'acide sulfurique et en retire un corps qui n'est autre que l'acide hippurique combiné primitivement à l'urée. Cette combinaison est, d'après Wagner, sinon la cause principale du moins une cause importante de l'acidité urinaire.

Nous ne pouvons mieux faire pour réfuter cette théorie que citer textuellement ce passage extrait de la thèse de doctorat en médecine de J. Chatelain (14) :

« Les résultats de Wagner, dit-il, sembleraient prouver que
« les phosphates acides n'interviennent pas dans l'acidité uri-
« naire ; mais il n'en est rien. On sait, en effet, que les phos-
« phates sont dans un équilibre tout à fait instable ; le phos-
« phate acide ($\text{PO}^4\text{H}^2\text{Na}$) au contact de l'urate de soude pourra
« donner du phosphate neutre (PO^4HNa^2) en réalité légèrement
« alcalin, d'après Edmond Willm. Or, si l'on change le milieu
« normal de dissolution des phosphates, soit par évaporation, soit

« par un autre procédé, on trouble l'équilibre moléculaire des
« corps en présence et il se fait un déplacement entre les diffé-
« rents sels, de façon à réunir les bases fortes aux acides
« forts, conformément aux lois de Berthollet. Alors le phosphate

« acide : $O = P \begin{array}{l} \nearrow OH \\ \searrow ONa \end{array}$ qui, comme on le voit par sa formule,

« a encore deux radicaux acides à saturer, s'empare des bases
« mises en liberté ou faiblement unies aux acides urique et hip-

« purique et devient phosphate neutre $O = P \begin{array}{l} \nearrow OH \\ \searrow ONa \end{array}$ (légèrement al-

« calin au tournesol) ou même phosphate alcalin complètement

« saturé $O = P \begin{array}{l} \nearrow ONa \\ \searrow ONa \end{array}$. Etant donnée cette dissociation facile en-

« tre les différents sels concourant à l'acidité urinaire, on ne
« pourra prétendre séparer, par évaporation et redissolution, des
« sels organiques des sels minéraux en conservant à chacun
« d'eux les propriétés qu'ils avaient dans le milieu urinaire
« normal. »

Nous rapprocherons des idées de Wagner celles du chimiste anglais Philip. B. Hawk (15), pour qui les phosphates contenus dans l'urine n'interviennent en rien non plus dans les causes de son acidité.

Enfin, dans une note présentée à la séance du 20 mai 1905 de la Société de Biologie, Carlo Fòa envisageait d'une façon toute différente la théorie chimique de la réaction acide de l'urine. Les résultats obtenus en dosant cette acidité non plus par la méthode titrimétrique mais par la méthode électrométrique l'amenaient à émettre cette conclusion : « L'urine humaine est un liquide sensiblement neutre ». Nous renvoyons le lecteur à l'analyse parue à ce sujet dans les comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie du 20 mai 1905 (16) car il jette un jour tout nouveau sur la question.

Il est évident que nous laissons à cette théorie toute la valeur qu'elle peut avoir et qu'il ne nous appartient pas de juger, n'ayant pour objet dans cette thèse que l'étude des principaux *procédés chimiques* de dosage de l'acidité urinaire.

CHAPITRE II

Principaux éléments constituant l'acidité urinaire

Nous avons vu que pour Denigès l'acidité de l'urine normale était due aux phosphates monométalliques ou phosphates acides, aux acides urique, carbonique et hippurique et à leurs sels acides, enfin à des traces probables d'acides minéraux libres et à de petites quantités de nombreux acides de la série aromatique. Nous allons établir maintenant que de tous ces principes, l'acidité urinaire provient pour la plus grande partie des phosphates mono et bimétalliques.

L'analyse chimique de l'urine nous enseigne en effet que tous ses éléments se répartissent en deux grandes fonctions variables en qualité et en quantité il est vrai, mais en deux fonctions seulement dont l'une est l'« acidité » et l'autre l'« alcalinité » du milieu. Etudions-les donc et nous serons naturellement amenés à saisir l'équilibre qui doit fatalement en résulter.

A. — Éléments acides de l'urine normale.

I. — ÉLÉMENTS MINÉRAUX.

1^o *Acides minéraux.*

Et tout d'abord l'urine normale renferme-t-elle des acides minéraux libres ? Leur présence n'y a jamais été démontrée. Toutes les réactions qui assurent la détermination de ces différents acides dans un milieu quelconque donnent des résultats négatifs sur l'urine. Telle est par exemple l'action de l'hyposulfite

de soude, employé par un grand nombre d'auteurs, qui ne produit pas le précipité de soufre qu'il occasionne toujours en présence des acides minéraux libres. Telle est encore l'action du méthyl-orange et du violet de méthyle. Le premier ne rougit pas en présence de l'urine et le second ne verdit pas comme ils le font toujours lorsque l'on fait agir sur eux de l'acide sulfurique, azotique ou phosphorique. Telle est enfin l'action négative du réactif de Töpfer au diméthylamidoazobenzol en solution alcoolique à 0 gr. 50 pour 100 qui devrait passer du jaune au rouge en présence de traces d'acides minéraux libres. Il est vrai qu'il résulte des expériences de Jegou que la recherche de ces acides par les différents procédés que nous venons de signaler n'a pas grande valeur dans le cas qui nous occupe. Pour l'hyposulfite de soude par exemple « sa sensibilité, dit-il, n'est pas la même dans l'urine que dans l'eau et à froid ou à chaud. Le faible précipité obtenu dans l'urine à froid peut parfaitement passer inaperçu ou être confondu avec le trouble bactérien ». Mais pourquoi les acides minéraux existeraient-ils à l'état libre dans un milieu renfermant autant de principes alcalins que l'urine ? Ils n'ont que l'embarras du choix pour satisfaire les valences de leurs radicaux acides et l'expérience donne raison à cette manière de voir.

La présence de l'acide nitrique et de l'acide nitreux libres a par contre été signalée par Schönbein : ils proviendraient des eaux potables absorbées dans l'alimentation. Ces deux acides ne s'y rencontreraient du reste qu'en quantité infime.

En tout autre proportion serait l'acide carbonique. Berthelot (17), qui fit des expériences à ce sujet, admet qu'il s'y trouve sous forme de carbonates et de bi-carbonates et en assez grande quantité. Ce serait lui qui jouerait le rôle le plus important après les phosphates monométalliques dans l'acidité urinaire.

Enfin certains auteurs ont signalé des traces d'acide sulfhydrique dans quelques cas pathologiques.

2^o *Phosphates urinaires.*

Si l'acide phosphorique n'a jamais été isolé de l'urine à l'état libre, grâce aux bases renfermées dans le milieu il s'y trouve à

l'état de sels. Sachant que les principaux éléments alcalins de l'urine sont : le potassium, le sodium, l'ammonium, la chaux et la magnésie, et que l'acide phosphorique a dans sa molécule trois radicaux hydrogénés à satisfaire, il nous est facile d'établir la constitution des différents phosphates qui peuvent se trouver en solution dans le liquide urinaire. Nous inscrivons pour le potassium, le sodium et l'ammonium les trois phosphates répondant aux formules générales suivantes :

PO^4M^3		Phosphates trimétalliques.
$\text{PO}^4\text{M}^2\text{H}$		Phosphates bimétalliques.
PO^4MH^2		Phosphates acides monométalliques.

Pour le magnésium et le calcium :

$(\text{PO}^4)^2\text{M}^3$		Phosphates trimétalliques.
$(\text{PO}^4)^2\text{M}^2\text{H}^2$		Phosphates bimétalliques.
$(\text{PO}^4)^2\text{MH}^4$		Phosphates acides ou monométalliques.

Les phosphates monométalliques et bimétalliques de potassium, de sodium et d'ammonium étant solubles dans l'eau doivent forcément se retrouver dans l'urine. Il n'en est pas de même des phosphates bicalciques et bimagnésiens qui y sont insolubles. Mais sous l'influence de l'acide carbonique de l'air et de l'eau, ces phosphates sont transformés en phosphates monométalliques solubles et par conséquent éliminables.

Quant aux phosphates trimétalliques, aussi bien ceux de potassium, de sodium et d'ammonium que ceux de calcium et de magnésie, il est évident qu'ils ne peuvent exister dans le milieu urinaire acide, le troisième atome du métal auquel ils sont combinés étant déplaçable par les acides les plus faibles tels que l'acide carbonique, qui les transforme en phosphates acides.

Donc, en résumé, nous pouvons admettre qu'il n'existe dans l'urine que deux sortes de phosphates :

- 1° Des phosphates monométalliques acides;
- 2° Des phosphates bimétalliques.

II. — ÉLÉMENTS ORGANIQUES.

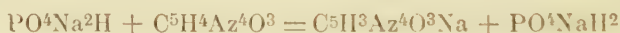
1^o *Acides organiques.*

Ces acides sont représentés dans l'urine :

1^o Par l'acide urique (*).

2^o Par l'acide hippurique.

L'acide urique étant presque insoluble dans l'eau ne peut exister dans l'urine à l'état libre en quantité appréciable, mais sous forme d'urates solubles par son action sur les sels alcalins tels que les carbonates, les phosphates, les acétates et les lactates. Et c'est précisément la formation de ces urates solubles qui fait que l'acide urique peut être regardé comme une des causes, quoique cependant indirecte, de l'acidité urinaire. Possédant dans sa molécule deux radicaux acides, le premier de force moyenne et assez stable, le second déplaçable par les acides les plus faibles, il engendre deux sortes d'urates : les urates acides et les urates neutres. Ainsi en présence du phosphate disodique il donnera la réaction :



c'est-à-dire formation d'urate de soude et de phosphate monosodique qui communiquera son acidité à la liqueur.

L'action exercée par l'acide hippurique, qui semble exister parfois à l'état libre dans certaines urines, s'explique d'une façon identique.

Si bien que l'acidité de l'urine n'est pas due comme on l'a cru longtemps à l'acide urique et à l'acide hippurique libres qui ne jouent, comme on vient de le voir, qu'un rôle tout à fait accessoire en transformant le phosphate disodique en phosphate monosodique. Et même l'acidité résultant de cette réaction ne représente qu'une faible partie de l'acidité totale. Le calcul montre en effet que si l'acide urique était la cause unique de l'acidité

(*) Nous le rangeons ici bien qu'au point de vue chimique l'acide urique ne soit pas un véritable acide.

urinaire, en agissant bien entendu sur le phosphate disodique, il faudrait que l'urine en contînt 3 à 4 grammes par litre ! D'après Lepierre (55), si l'acidité totale d'une urine est représentée par les 22 centimètres cubes de soude normale nécessaires pour saturer un litre d'urine, l'acidité provoquée par l'acide urique est représentée par 2 cm³, celle due à l'acide hippurique libre par 3 cm³ et celle des autres acides par 2 cm³, soit, au total, par 7 cm³, ce qui fait encore plus de 30 0/0.

2^o Acides de la série grasse.

Nous citerons parmi les acides de la série grasse les plus importants qui ont été signalés soit dans l'urine normale, soit dans l'urine pathologique : l'acide formique, l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide lactique qui ne s'y rencontre que sous forme d'acide sarcolactique, identifié par Moers Muck (18) et Simon Wibel (19) et dosé par Moscatelli et Colasanti (20), l'acide propionique, l'acide valérianique, l'acide acétyl-acétique et l'acide oxybutyrique dans le diabète, l'acide oxalique.

Mais ces différents acides, s'ils existent réellement, ne se rencontrent pas dans l'urine à l'état libre mais sous forme de combinaisons salines solubles par leurs actions sur les éléments alcalins du milieu. Quelques-uns s'y trouvent aussi à l'état de combinaisons éthérées ou conjuguées. Telles sont par exemple les dérivés glycuroniques comme : l'acide urochloralique, l'acide phénolglycuronique, etc., etc.

3^o Acides aromatiques,

tels que :

l'acide benzoïque, l'acide paraoxyphénylacétique, l'acide homogentisique (Volkow et Baumann) (21) appelé alcapnone par Boedeker, l'acide skatolcarbonique, etc.

4^o Dérivés phénoliques,

ou acides sulfoconjugués phénoliques constituant une partie du soufre acide des auteurs. Ces acides ont été étudiés dans l'urine par Baumann (22) et Brieger (23).

5^o *Acides aminés,*

dont les plus fréquents (24) sont :

la leucine ou acide amino-caproïque et la tyrosine ou acide paraoxyphénylaminopropionique.

B. — ÉLÉMENTS ALCALINS DE L'URINE NORMALE.

Telle est l'énumération succincte des principaux éléments composant la première fonction chimique de l'urine ou « son acidité ». Rappelons brièvement les bases auxquelles peuvent se combiner les acides ci-dessus énumérés.

Nous citerons :

la potasse, la soude, l'ammoniaque, la chaux et la magnésie.

Dès lors que va-t-il résulter de la présence simultanée des composés salins acides et basiques ainsi formés ? Il est évident que tous vont réagir les uns sur les autres jusqu'à ce que le milieu ait acquis un équilibre stable d'après le principe du « Travail maximum » énoncé par Berthelot. « Tout changement chimique accompli sans l'intervention d'une énergie étrangère tend vers la production du corps ou du système de corps dont la formation dégage le plus de chaleur. » Ce système de corps comprendra pour l'urine les phosphates mono et bimétalliques, les carbonates et les urates acides, enfin quelques traces d'acides de la série grasse (acide lactique) et de nombreux acides de la série aromatique. Mais d'après les lois de Berthelot et de Saint-Martin (25) :

1^o « Les sels acides formés par les acides monobasiques n'existent pas en dissolution étendue » ;

2^o « Les sels acides formés par les acides polybasiques y subsistent au contraire mais à l'état de dissolution partielle ».

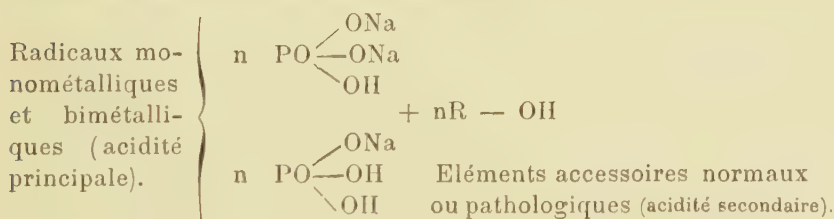
Les sels polybasiques acides étant presque totalement représentés dans l'urine par l'acide phosphorique, les phosphates monométalliques et bimétalliques répondant aux formules générales : PO^4MH^2 et PO^4M^2H apparaissent être dès lors la cause principale de l'acidité urinaire. C'est en effet ce qui ressort du titrage de l'acidité que nous avons effectué sur différentes urines au moyen

du procédé Jegou, comparé au dosage des phosphates de ces mêmes urines à l'aide de l'azotate d'urane. On y voit que l'acidité absolue (*) suit une marche parallèle à celle des phosphates.

Analyses n°	Dosage des phosphates exprimés en P^2O^5 et par litre d'urine.	Dosage de l'Acidité absolue exprimée en PO^4H^3 et par litre d'urine.
1	0.385	0.550
2	0.560	0.733
3	0.620	0.855
4	1.030	1.120
5	1.190	1.263
6	1.250	1.507
7	2.020	1.752

Il est évident que les autres éléments qui ajoutent leur acidité à celle des phosphates urinaires acides sont en quantité beaucoup moins importante, et qu'un dosage de l'acidité totale du milieu sera d'autant plus rigoureux qu'il fera connaître dans son intégrité l'acidité apportée par les phosphates mono et bimétalliques.

Le dosage de l'acidité urinaire consistera donc à évaluer l'acidité fournie par les radicaux hydrogénés des phosphates acides, plus celle qu'introduisent les hydrogènes libres des autres facteurs se rencontrant normalement ou accidentellement dans l'urine, problème que nous pouvons présenter de la façon suivante (**):



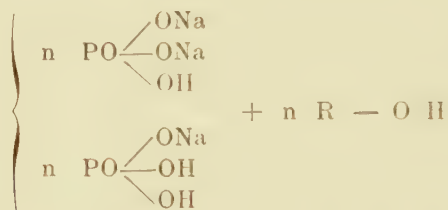
(*) Nous expliquons plus loin ce que l'on entend généralement par ce terme.

(**) Il existe une autre théorie qui pour expliquer l'acidité de l'urine admet que le phosphate disodique, communiquant au sang son alcalinité, est dédoublé par dialyse à travers les reins en soude et en phosphate acide qui passe en plus grande quantité. S'il en était ainsi il ne devrait jamais exister de phosphate disodique dans l'urine, alors qu'il s'en rencontre souvent comme nous le démontrerons plus loin.

CHAPITRE III

Acidité apparente et Acidité absolue.

Au point de vue chimique donc l'acidité de l'urine peut être représentée par :



Comment dès lors effectuer le dosage de ces différents radicaux acides ? Un certain nombre de méthodes titrimétriques ont été proposées dans ce but, mais toutes ne parviennent pas au même résultat car les unes décèlent « l'Acidité apparente » de l'urine et les autres « l'Acidité absolue ». Qu'entend-on donc par « Acidité apparente et Acidité absolue » du liquide urinaire ?

L'acidité apparente est celle qui n'évalue qu'une partie des OH des phosphates contenus dans une urine (elle ne fournit pas l'acidité des phosphates dimétalliques) plus la somme des autres radicaux acides que renferme cette urine.

L'Acidité absolue se rapporte au contraire à la totalité des OH des phosphates monométalliques et bimétalliques et donne également la somme des autres radicaux acides du milieu. C'est donc l'acidité réellement chimique ou théorique comparativement à l'acidité apparente, qualifiée quelquefois aussi d'acidité physique ou relative.

Les divergences entre les méthodes dont les unes fournissent l'acidité apparente et les autres l'acidité absolue ne proviennent donc que de l'évaluation des radicaux acides des phosphates urinaires.

Cela tient à ce que l'acide phosphorique et ses sels se comportent comme plusieurs acides à énergie chimique différente (26) et que leurs OH, en s'unissant aux bases métalliques, le font avec des dégagements de chaleur propres à chacun d'eux et de valeur tout à fait spéciale (27). Le premier OH de l'acide phosphorique possède en effet le même pouvoir thermochimique que l'acide azotique, soit 14 calories 7. Le deuxième correspond à l'acide carbonique, soit 11 calories 6 et le troisième à l'acide sulfhydrique, soit 7 calories 3. Le premier radical hydrogéné d'un phosphate monométallique correspond donc à 11 calories 6 et le deuxième à 7 calories 3, ainsi que le radical hydrogéné d'un phosphate dimétallique.

Or presque tous les procédés de dosage de l'acidité urinaire sont basés sur l'emploi de matières colorantes comme termes indicateurs, qui ne résultent ni plus ni moins que de la combinaison d'un acide à un élément métallique. Tel par exemple le tournesol qui est considéré au point de vue chimique comme du « lithmate de calcium », possédant une couleur bleue comme tous les lithmates alcalins et alcalino-terreux, et qui deviendra rouge quand il pourra être décomposé par un acide à chaleur de neutralisation plus forte que l'acide lithmique, parce qu'alors l'acide lithmique mis en liberté communiquera au milieu cette nouvelle coloration qui lui est propre. Telle est encore la cochenille ou « acide carminique » rose qui vire au violet en présence des bases métalliques par formation de carminates alcalins ou alcalino-terreux. « D'où il résulte, dit Denigès (28), que certains acides agissant sur un sel coloré donné peuvent ou non déplacer l'acide correspondant à ce sel, selon que sa valeur thermique est plus ou moins forte, et par suite vis-à-vis de cet acide jouer le rôle d'acide fort ou d'acide faible ».

On a donc établi expérimentalement la valeur thermique que doivent posséder les différents acides pour déplacer les colorants

divers employés en analyse chimique. L'acide phosphorique en particulier peut exercer son action sur les indicateurs suivants (28) :

I. Ceux qui sont déplacés totalement par les acides dégageant au moins 13 calories 5. Ces indicateurs influencent son premier radical hydrogéné mais non les deux autres. Tels sont : l'acide carminique, les tropéolines et la lakmoïde.

II. Ceux qui sont déplacés totalement par les acides dégageant au moins 12 calories et demi. Ces indicateurs influencent son premier radical hydrogéné mais non les deux autres. Tels sont : le principe colorant de la rose trémière, le tournesol, le principe colorant du curcuma, le pérézol, la rézazurine, le tournesol d'orcine, le lutéol, les phtaléines de la résorcine ou fluorescéine du phénol.

III. — Ceux qui sont déplacés totalement par les acides ne dégageant que 11 calories et demi. Ces indicateurs influencent ses deux premiers radicaux hydrogénés, mais non le troisième. Tels sont :

la phtaléine du phénol et le principe colorant du curcuma.

IV. — Ceux qui sont déplacés même par les corps à fonction acide faible mais dégageant au moins 7 calories 5. Ces indicateurs influencent ses trois radicaux hydrogénés. Tels sont : l'acide sulfoindigotique, le bleu soluble C4B Poirrier.

D'où il vient que le phosphate monométallique ne pourra exercer son action que sur les colorants appartenant aux troisième et quatrième groupes dont : la phtaléine du phénol, le curcuma, l'acide sulfoindigotique et le bleu C4B Poirrier, et que les colorants appartenant au quatrième groupe seront seuls influencés par le phosphate dimétallique. Et encore l'action exercée par le phosphate monométallique sur les indicateurs du troisième groupe sera-t-elle forcément limitée comme par exemple sur la phtaléine du phénol qui ne décèlera à l'analyse qu'un OH et non les deux radicaux acides de ce sel.

Prenons en effet d'une part une solution renfermant une molécule-gramme de phosphate monosodique et de l'autre une solution

renfermant une molécule-gramme de phosphate di-odique, et l'indicateur agit sur ces deux solutions de la soude décimormale en présence successive de tournesol, de phtaléine du phénol et de bleu C4B Poirrier. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

I. — Une molécule-gramme de $\text{PO} \begin{array}{l} \nearrow \text{ONa} \\ \text{— OH} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$			donnera avec :
le tournesol	la phtaléine	le bleu C4B Poirrier	
un virage au bleu presque immédiat avant que le premier OH soit complètement saturé.	un virage au rose quand le premier OH seul sera saturé.	un virage au rouge lorsque les deux OH seront saturés.	
II. — Une molécule-gramme de $\text{PO} \begin{array}{l} \nearrow \text{ONa} \\ \text{— ONa} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$			donnera avec :
le tournesol	la phtaléine	le bleu C4B Poirrier	
un virage au bleu immédiat.	un virage au rose presque immédiat avant que le radical OH soit saturé.	un virage au rouge lorsque le radical OH sera saturé.	

Ce qui démontre que le bleu C4B Poirrier donnera la totalité des OH de phosphate acide contenu dans une urine, par conséquent l'acidité absolue de cette urine, quand la phtaléine du phénol n'en décelera qu'une partie c'est-à-dire l'acidité apparente.

Nous allons donc pouvoir passer en revue maintenant les principales méthodes de dosage de l'acidité urinaire proposées jusqu'à nos jours et que nous diviserons en « Méthodes donnant l'Acidité apparente » et « Méthodes donnant l'Acidité absolue » de l'urine.

CHAPITRE IV

Principaux procédés de dosage de l'Acidité apparente de l'urine.

L'Acidité apparente et l'Acidité absolue de l'urine ne diffèrent donc que par l'évaluation des OH des phosphates monométalliques et dimétalliques qui s'y trouvent contenus : c'est à ce point de vue que nous les étudierons. Le dosage des autres principes acides n'entre pas en ligne de compte étant également donné par l'une et l'autre des deux acidités telles que nous les avons définies. Nous exposerons d'abord les procédés de dosage de l'Acidité apparente.

Nous venons de voir que les colorants employés dans le titrage acidimétrique urinaire occasionnaient des résultats différents dépendant de la chaleur de neutralisation du radical acide qui fait partie de leur combinaison. A ce premier inconvénient s'en adjoint un second : la coloration naturelle de l'urine qui forme souvent une espèce de laque avec les divers indicateurs rendant très difficile à saisir les variations de teinte du virage. Copranica (29), il est vrai, avait essayé de l'atténuer en décolorant les urines au moyen du charbon animal privé de sels ammoniacaux ; mais cette pratique était longue et défectueuse, et mieux valait encore tenter d'introduire les colorants dans le milieu naturel.

A. — Procédés basés sur l'emploi du tournesol et de la phtaléine du phénol.

I. — PROCÉDÉ HUGUET (30)

Huguet se sert comme termes indicateurs du tournesol et de la phtaléine du phénol.

a). — A l'aide du tournesol.

Dosage de l'acidité urinaire. — 50 cm³ d'urine filtrée sont prélevés dans un verre à expérience et titrés à froid avec une solution alcaline normale de soude. Le terme de la réaction est indiqué par un papier de tournesol bleu et par un papier de tournesol rouge de même sensibilité, c'est-à-dire donnant la même teinte en présence d'une goutte de liquide. Huguet ramène tout simplement l'acidité au nombre de centimètres cubes de liqueur normale alcaline correspondante. Il est, dit-il, très facile de passer de cette interprétation à toutes les autres (évaluation en acide phosphorique, en acide oxalique par exemple).

Critique du procédé. — Lorsque nous ajoutons la solution normale de soude aux 50 cm³ d'urine, le terme de la réaction est fourni par le tournesol bien avant que les OH des phosphates monométalliques alcalins ou alcalino-terreux de cette urine soient complètement saturés, selon les remarques que nous avons formulées à ce sujet au chapitre précédent. Le tournesol fait en effet partie des indicateurs déplacés totalement par les acides dégageant au moins 12 calories et demie : or les phosphates monométalliques n'ont comme valeur thermochimique que 11,6 et 7,3. Pour les mêmes raisons l'acidité apportée par les phosphates dimétalliques n'est pas connue.

Un autre inconvénient résulte de la nécessité de procéder par touches : l'opération devient par cela même très difficile à conduire et nécessite de nombreux tâtonnements.

b). — *A l'aide de la phtaléine du phénol.*

Le mode opératoire reste le même, mais Huguet remplace les papiers rouge et bleu de tournesol par un papier à la phtaléine du phénol au 1/100^e dont la dilution lui paraît la meilleure. Il compare les résultats obtenus et en présence du tournesol et en présence de la phtaléine du phénol. Ses conclusions sont les suivantes :

1^o *Conclusion* — « La sensibilité de la phtaléine est influencée par la température. Elle est plus sensible à chaud qu'à froid alors que le papier de tournesol donne des résultats constants ». C'est la raison pour laquelle Huguet préfère l'emploi du tournesol à celui de la phtaléine du phénol.

Cette remarque est fort juste et Lépinois explique ainsi la variation de sensibilité de la phtaléine à différentes températures (34) : elle n'est pas due aux phosphates acides qui fournissent des résultats plus faibles à chaud qu'à froid : elle doit être plutôt attribuée aux sels ammoniacaux de l'urine. Lorsque l'on fait agir sur eux la liqueur titrante de soude, l'alcali déplace l'ammoniaque de ses sels, cette ammoniaque se volatilise (?) et les acides qui lui étaient primitivement combinés s'unissent à la soude de la liqueur titrante, nécessitant pour le dosage un volume plus considérable de cette liqueur et augmentant par conséquent la valeur du résultat final. Cependant, ajoute-t-il, l'expérience fait voir un manque de proportion entre cet accroissement de l'acidité et le poids total de l'ammoniaque contenu dans l'urine. Cela tient à ce que les phosphates exerçant une influence tout à fait inverse on observe seulement la différence de ces deux réactions simultanées et contraires.

2^o *Conclusion*. — « Les résultats obtenus avec la phtaléine du phénol sont distincts de ceux que fournit le tournesol et cependant l'acidité de l'acide phosphorique au moyen des alcalis est la même avec le tournesol qu'avec la phtaléine ».

C'est là une grosse erreur. Il résulte en effet de nombreuses expériences qu'une molécule-gramme d'acide phosphorique

($\text{PO}_4\text{H}^3 = 98$ gr.) vire au rose avec la phtaléine lorsqu'on lui a incorporé deux molécules d'alcali alors qu'une molécule et demie de ce même alcali fait virer au bleu la molécule-gramme d'acide phosphorique en présence du tournesol.

Les résultats fournis par la méthode à la phtaléine du phénol sont donc plus justes que ceux qu'indique le tournesol, mais ce colorant n'évalue pas encore l'acidité phosphatique absolue de l'urine car il ne décèle que la moitié des radicaux acides des phosphates monométalliques qu'elle renferme et ne donne toujours pas la valeur du radical acide des phosphates dimétalliques. La phtaléine appartient en effet au groupe des indicateurs déplacés totalement par les acides dégageant au moins 11 calories et demie : or le deuxième OH des phosphates monométalliques n'a qu'une valeur thermochimique égale à 7,3 ainsi que le radical acide des phosphates dimétalliques.

Nous ferons remarquer que le procédé à la phtaléine est faussé en outre par la présence des sels ammoniacaux contenus dans l'urine qui apportent un retard au virage de cet indicateur par suite de la formation d'imidophtaléine dont la solution alcoolique est incolore. Les résultats sont donc entachés d'erreur par excès. Nous reviendrons bientôt sur ce sujet.

3^o Conclusion. — « Il est bon de remarquer que l'acidité vis-à-vis la phtaléine du phénol est plus grande que vis-à-vis le tournesol, mais en outre il semble y avoir un rapport entre ces deux sortes d'acidité : ce rapport varie entre deux et trois. »

Conclusion qui découle de nos observations précédentes.

Huguet recommande donc avec raison d'opérer à froid le dosage acidimétrique de l'urine mais à tort de préférer l'usage du tournesol à celui de la phtaléine du phénol, et surtout de préconiser l'emploi de ces indicateurs sous forme de papiers nécessitant des titrages par touches fort délicats.

Remarque. — Nous rapprocherons de ce procédé ceux qui n'en découlent que par quelques modifications plus ou moins heureuses et qui ne dissipent pas du reste les objections que nous venons de formuler. Pour ne citer que quelques exemples :

1° L'emploi d'une liqueur titrante de carbonate de soude (32) dont 1 cm³ correspond à 0.001 de P²O⁵ au lieu de la liqueur décimale du même alcali généralement employée, les indicateurs restant les mêmes;

2° Le procédé de Copranica qui consiste à verser l'urine à l'aide d'une burette graduée dans la solution titrée préalablement étendue d'eau.

II. — PROCÉDÉ LÉPINOIS.

Lépinos cherche à faire réagir sur la phtaléine les OH des phosphates acides contenus dans l'urine et il préconise dans ce but un dosage acidimétrique par reste (31).

Dosage de l'acidité urinaire. — A 25 cm³ d'urine dilués d'un ou deux volumes d'eau distillée, suivant l'intensité de la coloration, nous ajoutons deux gouttes de solution alcoolique de phtaléine du phénol au 1/30^e et 10 ou 15 cm³ de solution de potasse à un quart d'équivalent par litre et titrée exactement. Nous dosons ensuite l'excès d'alcali avec une solution d'acide chlorhydrique également titrée à un quart d'équivalent pour 1.000 cm³. L'absence de coloration rose du liquide indique la fin de la réaction. La différence entre la quantité d'acide ainsi utilisée et celle correspondant aux 10 ou 15 cm³ de liqueur alcaline ajoutée préalablement à l'urine indique l'acidité de cette dernière. Il suffit de multiplier le résultat par 40 pour avoir le chiffre rapporté au litre.

Critique du procédé. — Lépinos rejette avec juste raison l'emploi du tournesol, même sous forme de teinture, comme terme indicateur, auquel il préfère la phtaléine du phénol en solution alcoolique au 1/30^e.

Nous avons comparé les résultats fournis par ce procédé à ceux que donne le titrage direct de l'acidité urinaire au moyen d'une liqueur décimale de soude et en présence de quelques gouttes de phtaléine du phénol en solution alcoolique. Ils sont absolument identiques et la méthode Lépinos peut être par conséquent substituée, quelquefois même avec avantage, au dosage direct en présence

de la phénolphtaléine. Mais il est évident que toutes les critiques que nous avons adressées au titrage de l'acidité urinaire en présence de cet indicateur lui sont applicables. Non seulement ce procédé n'évalue pas l'acidité phosphatique absolue de l'urine mais il est encore faussé par la présence des sels ammoniacaux et ainsi que Caze-neuve (34), Lépinois (33) lui-même et Jégou l'ont démontré par la présence des sels de calcium et de magnésie contenus dans l'urine(*). Jégou prétend que l'erreur en trop provenant des sels de calcium est de $1/10^e$ environ. Nous reviendrons sur ce sujet. Quoi qu'il en soit c'est la cause pour laquelle Lépinois condamne sa méthode et préconise préalablement au dosage de l'acidité urinaire l'élimination de la chaux et de la magnésie. La méthode qu'il propose en conséquence est celle de Lieblein modifiée.

III. — PROCÉDÉ LIEBLEIN, MODIFIÉ PAR LÉPINOIS (35).

Dosage de l'acidité urinaire. — 50 cm³ d'urine filtrée sont additionnés de 10 cm³ de la solution suivante :

Oxalate neutre de potassium.	10 grammes.
Acétate de soude.	5 grammes.
Acide acétique cristallisable.	1 gramme.
Eau distillée	84 cm ³ .

On agite et on laisse au repos. Au bout de quelques instants on filtre. A 30 cm³ du filtrat, représentant 25 cm³ d'urine, on ajoute un excès d'une solution de soude correspondant à une liqueur chlorhydrique titrée à 10 grammes d'acide chlorhydrique par litre et on dose la soude qui n'a pas réagi à l'aide de cette solution acide en présence de la phtaléine du phénol. Une simple différence entre la quantité d'acide chlorhydrique employée pour le titrage et la quantité de liqueur alcaline ajoutée à l'urine donne

(*) Il est évident que cette erreur est également apportée par les sels de calcium et de magnésie dans le procédé de dosage direct de l'acidité urinaire au moyen d'une liqueur décimale de soude et en présence de quelques gouttes d'une solution alcoolique de phtaléine du phénol comme nous l'avons envisagé plus haut.

l'acidité de cette urine exprimée en acide chlorhydrique. On multiplie alors le résultat par 40 pour avoir l'acidité du litre et l'on retranche de cette acidité le nombre 0.121 représentant en acide chlorhydrique les 0.05 d'acide acétique contenus dans les 5 cm³ de la liqueur acéto-oxalique employée pour la précipitation des bases et qui sont passés dans les 30 cm³ du filtrat (cette liqueur acéto-oxalique ayant été d'ailleurs préalablement dosée).

Nous montrerons bientôt comment on peut éliminer d'une façon beaucoup plus simple les sels de chaux contenus dans l'urine. Et cette observation mise à part nous sommes obligés de reconnaître que le procédé Lieblein, ainsi modifié par Lépine, laisse subsister la cause d'erreur imputable aux sels ammoniacaux et ne donne toujours pas la valeur absolue de l'acidité phosphatique de l'urine. Nous verrons cependant plus loin quel parti il est possible de tirer de cette méthode en y apportant quelques modifications.

B. — Procédés basés sur l'emploi du curcuma.

Ex. : Procédé Jégou (36).

Jégou préconise, comme terme indicateur, l'emploi du papier de curcuma dont le principe colorant, dit-il, n'est pas influencé par les sels ammoniacaux comme la phthaléine du phénol et le tournesol. Ce qui offre deux avantages : le premier, de supprimer la petite cause d'erreur imputable aux sels ammoniacaux, et le deuxième de rendre le virage plus net, l'indicateur n'étant pas employé sous forme de teinture qui masque presque toujours la coloration naturelle du milieu. Voici la préparation de ce papier telle que l'indique Jégou :

Pour l'obtenir, la racine de curcuma est mise à macérer à plusieurs reprises dans de l'eau distillée qui ne doit plus prendre qu'une coloration jaune clair. La poudre est recueillie sur une toile et pressée fortement. Cette première opération a pour but d'enlever une matière brune insensible aux alcalis. On prépare ensuite avec une partie de poudre encore humide et cinq parties d'alcool à 60° un alcoolé dans lequel on trempe des bandes de

papier Prat-Dumas. Après dessiccation à l'obscurité ce papier doit être d'un beau jaune. Ce réactif indicateur conservé à l'abri de la lumière reste suffisamment sensible pendant plusieurs mois.

Il est bien évident que le papier de curcuma ne décèlera toujours qu'une partie de l'acidité imputable aux phosphates monométalliques contenus dans l'urine, son principe colorant appartenant au groupe des indicateurs qui sont déplacés totalement par les acides dégageant au moins 42 calories et demie. Le radical acide des phosphates dimétalliques ne sera pas donné non plus.

Enfin ce procédé nécessite un dosage par touches dont on connaît la grande minutie.

C. — Procédés basés sur l'emploi du Bleu C4B Poirrier.

Le bleu C4B Poirrier, avons-nous vu, appartient au groupe des colorants déplacés par les corps à fonction acide faible mais dégageant au moins 7 calories 5. Il devrait donc être l'indicateur de choix pour le dosage des radicaux acides des phosphates urinaires et fournir la valeur intégrale de leur acidité. La méthode de Freund et Töpfer pour le titrage de l'acidité de l'urine est basée sur son emploi.

Procédé de Freund et Töpfer (37)

Dosage de l'acidité urinaire. — L'acidité absolue de l'urine ou l'acidité correspondant à tous les H libres des acides ou des sels acides de cette urine est fournie par un simple dosage acidimétrique direct en présence du bleu C4B Poirrier.

Cette méthode est très séduisante en théorie, mais Le Barbier, qui l'a expérimentée, s'exprime ainsi : « Nous avons essayé ce procédé qui nous a toujours donné les résultats les plus vagues en raison de la difficulté qu'il y a à saisir les nombreux changements de coloration dans l'urine. » Le bleu C4B Poirrier peut fournir théoriquement l'acidité absolue des radicaux hydrogénés des phosphates acides de l'urine, mais pratiquement son dosage est

très difficile pour ne pas dire impossible à apprécier et varie, comme nous l'avons vérifié, avec la plus ou moins grande dilution du liquide urinaire.

Nous concluons donc que la méthode de saturation directe en présence des colorants ne représente qu'une partie de l'acidité totale et réelle des urines, et que les résultats obtenus varient avec les indicateurs colorés employés (*).

(*) Nous mentionnerons, à simple titre de curiosité, une méthode de dosage de l'acidité urinaire exposée par Henderson (53) ces temps derniers et basée sur la comparaison des teintes données par l'urine à étudier et par des solutions titrées de phosphates mono et disodiques en présence de divers indicateurs : rouge neutre, para-nitrophénol, etc.

CHAPITRE V

Procédés particuliers de dosage de l'acidité urinaire.

Après cette étude des différents procédés de dosage de l'acidité apparente de l'urine nous pourrions aborder celle qui concerne son acidité absolue ou totale. Mais nous nous occuperons tout d'abord d'une série de méthodes qui ne trouvent place ni dans l'une ni dans l'autre des divisions de notre classification car elles sont beaucoup plus originales en théorie que pratiquement réalisables. Nous voulons parler des procédés de dosage de l'acidité urinaire de Jager, Freund et Töpfer, Le Barbier et Joulie que nous n'indiquons qu'à titre de curiosité scientifique.

I. — PROCÉDÉ JAGER (39).

L'auteur propose le procédé suivant :

Dosage de l'acidité urinaire. — 10 cm³ d'urine sont additionnés de 5 cm³ ou 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal au 1/10^e ou d'acide acétique puis d'une solution de chlorure de baryum en excès. On filtre. A l'aide d'une burette graduée on ajoute au filtrat limpide de la soude normale au 1/10^e jusqu'à léger trouble indiquant que le phosphate acide de baryte commence à précipiter. La quantité d'acide ainsi titrée par différence permet de calculer combien l'urine contenait de phosphate neutre (l'auteur appelle ainsi le phosphate disodique) puisqu'une molécule d'acide chlorhydrique transforme une molécule de phosphate neutre en une molécule de phosphate acide ou monophosphate. On titre

d'autre part l'acidité de l'urine à l'aide de la soude et en présence de la phthaléine et du chlorure de baryum. On sait donc par la première opération combien il faut d'acide pour transformer tous les phosphates en phosphates acides, et par la seconde combien il faut de soude pour transformer tous les phosphates en phosphate trisodique.

Critique du procédé.— A 10 cm³ d'urine nous ajoutons 5 cm³ ou 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal au 1/10^e ou d'acide acétique puis du chlorure de baryum en excès. Sous l'influence de l'acide chlorhydrique les phosphates répondant à la formule générale PO⁴M²H sont transformés en monophosphates PO⁴MH² selon l'équation (en supposant qu'il s'agisse du phosphate disodique) :



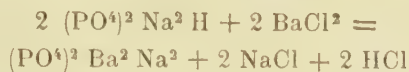
et par l'addition du chlorure de baryum :



c'est-à-dire en phosphate acide de baryte, chlorure de sodium et acide chlorhydrique. Nous filtrons. Nous ajoutons au filtrat limpide de la soude normale au 1/10^e jusqu'à léger trouble indiquant que le phosphate acide de baryte commence à précipiter. Mais tout se passe-t-il ainsi pratiquement ? Il résulte des expériences de Berthelot que le chlorure de baryum, quoique neutre aux réactifs indicateurs, augmente l'acidité d'un milieu contenant du phosphate monosodique : première cause d'erreur. De plus, le terme du dosage est peu net et varie pour chaque expérimentateur qui ne saisit pas au même instant l'apparition du louche causé par la précipitation du phosphate acide de baryte très difficile à apprécier dans un milieu comme l'urine qui n'est pas toujours limpide malgré la filtration.

Nous titrons d'autre part l'acidité de l'urine à l'aide de la soude et en présence de la phthaléine et du chlorure de baryum. Nous disons, dans un des chapitres qui suivent, ce que nous pensons de ce procédé qui n'est somme toute que celui de Malý modifié. Villiers (40) a montré du reste qu'en présence des phosphates sodiques acides il se formait sous l'influence des sels alcalino-

terreux (BaCl^2 - CaCl^2 - MgCl^2) des précipités sodico-barytiques à constitution moléculaire bien indéterminée et variable sous l'influence des causes les plus diverses. Ainsi en présence du phosphate disodique il se forme un phosphate monosodique acide et un phosphate mixte trimétallique de baryte et de soude :



Or une urine qui a été préalablement additionnée d'un excès de chlorure de baryum se trouve dans les conditions voulues pour permettre à cette réaction de prendre naissance, et les phosphates urinaires n'étant pas transformés intégralement en phosphate tribarytique insoluble apportent une cause d'erreur dans l'évaluation de l'acidité totale du milieu.

II. — MÉTHODE DE FREUND ET TÖPFFER (37).

Ces auteurs se sont proposés :

- 1° Le dosage des acides urinaires libres;
- 2° Le dosage des acides du type PO^4NaH^2 ;
- 3° Le dosage des sels du type $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$;
- 4° Le dosage des sels du type PO^4Na^3 .

Dosage de l'acidité urinaire. — L'urine est précipitée par le chlorure de baryum et filtrée. Sur le filtrat les acides urinaires libres sont dosés à l'aide d'une solution décimormale de soude et en présence de l'alizarine-sulfonate de soude comme colorant indicateur jusqu'à l'apparition de la teinte jaune clair. En poussant plus avant le virage jusqu'à l'obtention du pourpre violacé on évalue les acides du type PO^4NaH^2 . Pour connaître la proportion des sels du type $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ on verse une solution décimormale d'acide chlorhydrique dans la liqueur précédemment titrée jusqu'au retour de la couleur jaune clair de l'alizarine-sulfonate de soude. Le mélange étant alcalin on l'additionne de bleu C4B Poirrier qui le fait virer au rouge, et l'on continue l'addition de la solution décimormale d'acide chlorhydrique jusqu'à l'obtention

de la coloration bleue qui fait connaître la proportion des sels du type PO^4Na^3 .

Critique du procédé. — Théoriquement cette méthode est exacte ; mais il n'en est plus de même dans la pratique : « Nous ne conseillons pas son emploi, dit Le Barbier qui l'a expérimentée, car ses indications sont subordonnées à une longue série de dosages tous en somme très difficiles à saisir ». Le jaune alizarine-sulfonate de soude se confond en effet avec la coloration naturelle du milieu. Le bleu soluble peut fournir théoriquement, comme nous l'avons vu, la valeur absolue des trois radicaux hydrogénés de l'acide phosphorique, mais pratiquement le terme de la réaction manque de netteté car il vire mal et se décolore. Nous ne voyons pas bien du reste ce que vient faire dans un dosage uroacidimétrique l'évaluation des sels du type PO^4Na^3 . Enfin nous avons dit à propos du procédé Jager ce qu'il en est de la précipitation de l'urine par le chlorure de baryum. Arnstein (41) prétend que 1,56 à 5,6 pour cent des phosphates monobasiques ne sont pas précipités et que cette précipitation est en corrélation avec la plus ou moins grande quantité de chlorures urinaires et la proportion des monophosphates et biphosphates alcalins qui sont contenus dans l'urine.

III. — PROCÉDÉ LE BARBIER (42).

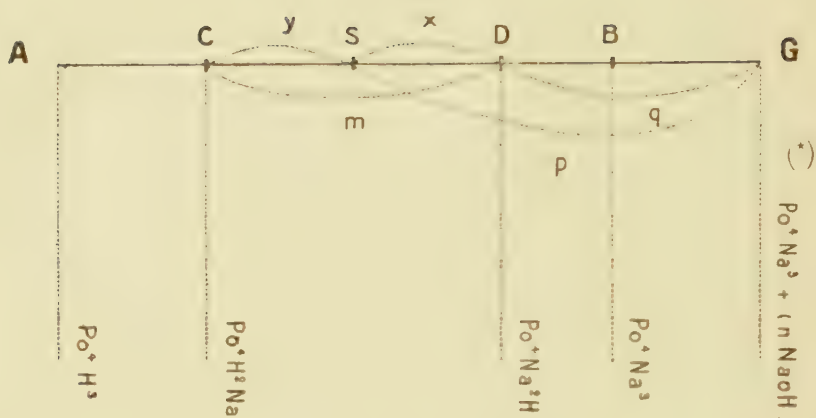
En substance, d'après Le Barbier, l'acidité urinaire n'est ni due au phosphate monosodique PO^4NaH^2 ni au phosphate disodique $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$, mais elle doit être attribuée à un élément intermédiaire à ces deux phosphates dont la valeur acide ne va jamais au delà de celle du phosphate monosodique (limite supérieure) ni jamais en deçà du phosphate disodique (limite inférieure). L'acidité de l'urine serait due à une série de phosphates de force moyenne établissant entre les deux points limites un équilibre moléculaire, toute une série continue de phosphates sodiques. Or trois cas peuvent se présenter d'après Le Barbier. Dans le premier cas, ce phosphate est en présence d'un mélange plus ou moins complexe

d'acides ou de sels acides à énergie plus grande que la sienne. Dans le deuxième cas, tous les éléments en présence ont des chaleurs de saturation sensiblement égales. Dans le troisième cas, le mélange d'acides ou de sels acides a une énergie plus faible que celle du phosphate imaginaire. Ce qui nous autorise à conclure que toutes les fois qu'il existera dans un même milieu liquide un tel phosphate et des acides ou des sels à chaleur de neutralisation variable, il se produira entre ces différents éléments acides et basiques un équilibre acido-basique tel que la constitution définitive du phosphate métallique reflétera exactement l'acido-basicité du milieu. Et c'est précisément ce phosphate acido-basique que Le Barbier se propose de doser dans l'urine. « Il résulte, comme on vient de le voir, de toute une série continue de phosphates sodiques allant de PO^4NaH^2 à $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$, dont la progression positive et négative en Na et en H peut être assimilée au système du funiculaire à doubles voies (H et Na circulant en sens inverse et d'une même quantité sur chacune de ces voies) et dont la constitution moléculaire correspond à l'un des points quelconques de la ligne qui réunit les limites extrêmes. » Reste à rechercher entre ces limites la situation exacte du point correspondant au phosphate acido-basique d'une urine déterminée.

Détermination de l'acido-basicité urinaire.

Nous laissons à Le Barbier la responsabilité de sa technique que nous reproduisons presque textuellement :

Supposons donc, dit-il, notre phosphate urinaire situé en un point S intermédiaire aux points C et D qui correspondent respectivement aux deux termes PO^4NaH^2 et $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ (se reporter à la figure). Nous appellerons acidité mobile et utile x l'acidité comprise entre ce point S et le terme $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$ et alcalinité mobile y la valeur de l'alcalinité comprise entre S et le terme PO^4NaH^2 . Il s'agit de déterminer x et y que nous évaluerons en unités semblables.



Nous opérons sur 5 cm³ d'urine non filtrée et bien mélangée, étendus de quelques centimètres cubes d'eau, dans lesquels nous versons en une seule fois 5 cm³ de soude titrée décimormale c'est-à-dire exactement 0 gr. 02 de NaOH. Quelques gouttes de phtaléine également introduites nous indiquent que nous sommes en milieu alcalin. Cette quantité p de soude décimormale calculée une fois pour toutes est grandement suffisante et sera la même dans tous les essais uroacidimétriques. Pour calculer l'acidité mobile x il suffit d'évaluer l'espace q compris entre D et G. Nous aurons ainsi une première équation :

$$(1) \quad x = p - q.$$

De cette équation nous pourrions connaître la valeur de l'alcalinité mobile ou y en fonction de x et de m qu'il est également facile de calculer :

$$(2) \quad y = m - x.$$

Pour évaluer q nous incorporons goutte à goutte à l'urine, dans laquelle nous avons déjà introduit 0 gr. 02 de NaOH, de l'acide chlorhydrique rigoureusement titré jusqu'à décoloration à la phtaléine, c'est-à-dire la quantité nécessaire pour neutraliser la soude

(*) Figure extraite de la thèse de doctorat en médecine de Le Barbier : De l'acidité urinaire, 1904.

libre et le troisième Na de PO^4Na^3 formé qui se conduit comme les alcalis libres vis-à-vis de la phtaléine. Un simple calcul nous donne en unités chlorhydriques cette valeur et la première équation est connue. Avant de continuer l'addition de la solution titrée d'acide chlorhydrique pour atteindre le terme PO^4MH^2 , nous ajoutons à notre liqueur une à deux gouttes d'une solution alcoolique de diméthylamidoazobenzol à 0 gr. 50 pour 400 et nous reversons goutte à goutte la solution acide jusqu'à ce que la coloration jaune du milieu tende à la teinte rose, ce qui indique que nous avons dépassé le terme du dosage. En effet Le Barbier a vérifié expérimentalement que PO^4NaH^2 , qui est neutre vis-à-vis de ce réactif, le rougit presque immédiatement si on l'additionne d'une trace d'acide fort quelconque. Nous faisons une nouvelle lecture pour connaître la valeur de m et partant nous avons l'équation y .

Le Barbier tire de ces deux équations des rapports acido-basiques. Il dénomme $\frac{a}{x}$ le « petit rapport acido-basique de l'urine » qu'il ramène à une seule unité : l'unité II, au lieu de deux unités : l'une exprimée en HCl , pour l'acidité et l'autre en NaOH pour l'alcalinité, a étant l'acidité mobile des 24 heures et x l'alcalinité mobile dans le même laps de temps. Si nous convenons en outre, dit-il, de rapporter à notre phosphate acido-basique la somme $(a + x)$, il nous est facile d'évaluer vis-à-vis de ce sel l'acidité réelle de l'urine. Cette somme $(a + x)$ représente en effet un H entier de PO^4H^3 ; comme les trois H de PO^4H^3 sont susceptibles de se laisser substituer chacun par des quantités égales d'éléments alcalins il est évident (toute question d'ordre thermochimique mise à part) que la puissance acide ou alcaline de PO^4H^3 est égale à 3 $(a + x)$. Or de ces trois H de PO^4H^3 , $(a + 2x)$ H sont déjà occupés par des éléments basiques. La valeur acide totale de ce phosphate peut donc être représentée par $(2a + x)$ H que nous pouvons considérer comme très voisine de l'acidité réelle de l'urine. Par opposition au petit rapport acido-basique $\frac{a}{x}$ nous désignons par le nom de « grand rapport acido-basique $\frac{A}{x}$ » le rapport de l'acidité totale et réelle de l'urine à l'alcalinité mobile.

Critique du procédé. — Il serait téméraire de notre part d'entreprendre l'étude critique du procédé Le Barbier sans l'avoir expérimenté. Qu'il nous soit permis d'émettre simplement au point de vue théorique une objection touchant l'existence de ces phosphates acido-basiques dans l'urine sur laquelle repose toute cette méthode. Ces phosphates ont-ils une constitution chimique déterminée? Les a-t-on isolés? Le Barbier s'appuie pour en démontrer la présence sur les travaux de Filhol, Sendérens, Berthelot et Gir qui leur ont permis d'obtenir des phosphates sesquimétalliques cristallisés « avec d'infinies précautions » cependant, ajoute-t-il. Dès lors ne doit-on pas interpréter ces expériences comme de simples curiosités de laboratoire et ne sommes-nous pas amenés à douter de la formation de tels corps dans l'urine?

En outre, au point de vue chimique, Le Barbier reconnaît lui-même que le dosage au diméthylamidoazobenzol manque de précision, « que le changement de teinte est parfois assez pénible à juger surtout lorsqu'on a affaire à une urine fortement colorée », ce qui peut occasionner de sérieuses causes d'erreur.

Cette méthode nous paraît être en résumé plus originale que pratique et c'est sur cette originalité que nous avons voulu insister.

IV. — PROCÉDÉ JOULIE (43).

Le procédé proposé par Joulie est certainement le plus séduisant des procédés de titrage de l'acidité urinaire en ce qu'il se propose de doser cette acidité sans adjonction d'aucun indicateur coloré dans le milieu naturel.

Il nécessite l'emploi d'une dissolution de sucrate de chaux décimale renfermant :

Chaux caustique.	10 grammes.
Sucré.	20 grammes.
Eau distillée	q. s. pour un litre.

On laisse en contact pendant 24 heures en agitant fréquemment et on filtre. On dose cette solution au moyen de l'acide sulfurique décimormal en présence du tournesol de façon à ce qu'elle

sature exactement son volume décimormal soit 4 milligr. 9 d'acide sulfurique monohydraté par centimètre cube.

Dosage de l'acidité urinaire (44). — On prend 20 cm³ d'urine que l'on met dans un vase à saturation et on titre avec la liqueur de sucrate, au moyen d'une burette graduée, jusqu'à ce qu'une dernière goutte détermine un trouble persistant après agitation. Ce trouble se saisit facilement si l'on opère sur une feuille de papier noir. La quantité de sucrate employée doit être au moins 5 cm³ afin que l'erreur qui ne peut être que d'une goutte ne dépasse pas le 1/100^e de la quantité d'acide dosée. S'il en était autrement on ajouterait dans le verre 20 cm³ d'urine et on continuerait l'essai. Si nous appelons S la quantité de sucrate employée, V le volume d'urine sur lequel on a opéré et A l'acidité du litre d'urine exprimée en acide monohydraté (SO⁴H) on a :

$$A = \frac{S \times 4 \text{ gr. } 9}{V}$$

Mais la proportion d'eau des urines est éminemment variable tandis que la masse des déchets organiques qui s'élimine par cette voie dans un temps donné est à peu près constante pour le même individu. Il en résulte que ce n'est pas l'acidité du litre d'urine qu'il importe de connaître mais bien la proportion d'acide contenue dans la matière sèche de l'urine, et comme cette matière sèche est elle-même proportionnelle à l'excès de densité de l'urine sur la densité de l'eau il suffit de multiplier l'acidité trouvée au litre par la fraction :

$$\frac{100}{D - 1000}$$

dans laquelle D est la densité de l'urine prise au moyen d'un densimètre très sensible à la température même où se trouve l'urine au moment de la prise d'essai pour le titrage acidimétrique.

Critique du procédé. — Lorsque nous ajoutons à l'urine la solution de sucrate de chaux, cette solution sature l'acidité (acides libres et phosphates acides alcalins) et la précipitation du phos-

phate de chaux tricalcique produit un trouble qui marque le terme du dosage.

« Cette solution de sucrate de chaux offre sur les alcalis caustiques, déclara Prunier en présentant le procédé Joulie à l'Académie de Médecine, plusieurs avantages sérieux :

1^o Elle ne peut se carbonater sous l'influence de l'air sans se troubler. Si donc son titre vient à changer on en est averti. Il suffit alors de la filtrer et de la retitrer pour pouvoir s'en servir sans aucune chance d'erreur ;

2^o L'acidité de l'urine étant due en grande partie au moins à du phosphate acide de soude le titrage à la solution de sucrate de chaux n'exige l'emploi d'aucun réactif coloré. »

Cette méthode soulève malheureusement de nombreuses objections :

Ce qui fait que le procédé Joulie ne peut être un procédé exact au point de vue chimique, c'est qu'il ne donne pas la valeur intégrale de l'acidité urinaire, le phosphate de chaux commençant à précipiter dans un milieu encore acide ainsi qu'il résulte des travaux de Jégou (45) et de Girard et Vires (46).

Jégou le démontre par les expériences suivantes : il prépara une solution de phosphate monosodique exactement titrée, ne contenant pas d'acides libres, en mélangeant 10 cm³ d'une solution de phosphate disodique décimormale avec 10 cm³ d'une solution également décimormale d'acide chlorhydrique, la moitié de la soude du phosphate disodique se combinant à la totalité de l'acide chlorhydrique. L'acidité de cette solution fut évaluée :

1^o A l'aide d'une liqueur décimormale alcaline (soude ou potasse) en présence :

a) de tournesol comme colorant indicateur ;

b) de phtaléine du phénol ;

2^o A l'aide de la solution de sucrate de chaux.

Voici les résultats obtenus :

L'acidité correspondit :

1^o A 5 cm³ de solution N/10 alcaline en présence du tournesol ;

2^o A 10 cm³ de solution N/10 alcaline en présence de la phtaléine du phénol ;

3° A 2 cm³ de la solution de sucrate de chaux.

On comprend, conclut Jegou, qu'avec sa méthode Joulie rencontre tant d'urines hypo-acides. Lépinois est du même avis (47). « La technique du procédé Joulie, dit-il, donne des chiffres inférieurs de 20 à 30 % à ceux trouvés en uroacidimétrie par les procédés habituels par ce fait que le « trouble indicateur » de la fin de la réaction se produit beaucoup trop tôt. » Cette première critique est du reste acceptée par l'auteur (44). « Je ne veux retenir, déclare-t-il, que l'objection capitale, celle qui accuse mon procédé d'inexactitude parce qu'il ne dose pas toute l'acidité de l'urine, le phosphate de chaux commençant à se précipiter dans un milieu encore acide. »

Girard et Vires (48) ont étudié eux aussi l'action du sucrate de chaux sur les phosphates monométalliques mais successivement cette fois sur les différents phosphates monométalliques (potassium, sodium, ammonium, etc.) et ils sont arrivés aux conclusions suivantes : que la liqueur de sucrate de chaux ne peut servir à déterminer l'acidité d'un phosphate monométallique, et par suite l'acidité urinaire, car la réaction non seulement est incomplète mais encore elle varie avec la nature du métal pour une même quantité d'acide phosphorique. Ainsi lorsque l'on fait agir une solution de sucrate de chaux sur les phosphates acides des métaux alcalins, il se forme du phosphate bicalcique, un phosphate alcalin bimétallique et il reste intacte une certaine proportion de phosphate acide primitif; et c'est précisément la proportion de ce phosphate acide primitif resté intact qui varie avec la nature du métal, la température et la concentration de la liqueur.

Parmi les autres objections qui sont opposées au procédé Joulie nous citerons celles de Gautrelet (49) exposées dans sa « Contribution à la séméiologie des maladies par ralentissement de la nutrition. » L'auteur s'étonne que Joulie, condamnant l'usage du tournesol et de la phtaléine comme colorants acidimétriques, s'en serve précisément pour doser sa solution de sucrate de chaux (point de départ du dosage acidimétrique de l'urine) la chaux vive formant en présence du saccharose toute une série de composés : les saccharosides dicalciques, tétracalciques, hexacal-

ciques, se comportant comme les différents OH des phosphates monométalliques vis-à-vis les divers indicateurs colorés. De plus il prétend que ce dosage de l'acidité urinaire totale n'est pas constant puisque « la saturation de un ou deux équivalents d'acidité des phosphates acides dépend de la présence simultanée ou non d'acides libres ».

Enfin Winter (50) a formulé les critiques suivantes : le précipité limite n'est pas formé par du phosphate tricalcique mais par du phosphate bicalcique cristallisé, fait contesté par Le Barbier (42), (Ce n'est pas parce que le phosphate bicalcique apparaît le premier au sein d'une solution de phosphate monocalcique dans laquelle on verse goutte à goutte la liqueur Joulie pour qu'il apparaisse forcément aussi dans l'urine milieu complexe) ce phosphate bicalcique offrant encore l'inconvénient de n'être pas complètement insoluble dans l'eau et dans les solutions de phosphates acides (*). Il se redissout donc et reste en solution quelques instants grâce à l'acidité vérifiée du milieu, ce qui produit naturellement un retard dans l'apparition du louche. En outre Joulie ne tient pas compte de l'acidité des phosphates terreux, et alors que l'acidité urinaire doit, à l'état normal, présenter des variations proportionnelles à la marche des phosphates, lorsqu'on la dose à l'aide de solutions alcalines et en présence de la phthaléine du phénol, il n'en est plus de même par son procédé.

« En ce qui concerne l'idée qu'a émise Joulie de rapporter l'acidité non plus au litre mais à la densité, dit Le Barbier (42), nous ne pensons pas que ce rapport corresponde exactement au véritable rapport de l'acidité à la totalité des éléments dissous. Halser et Christison ont montré que pour évaluer l'ensemble des matériaux dissous il ne suffisait pas de prendre les deux dernières décimales de la densité, mais qu'il fallait encore les multiplier par un coefficient constant évalué par ces urologistes à 2,33. Trapp a donné à ce sujet le coefficient 2 et Loebisch le nombre 2,2. Il en résulte que le rapport Joulie serait trop élevé ».

(*) Schlesing a démontré que le phosphate bicalcique était même soluble, quoique peu cependant, dans l'eau chargée d'acide carbonique.

La conclusion de l'étude de ce procédé nous sera fournie par Joulie lui-même qui n'a eu d'autre prétention que de doser « l'acidité nécessaire pour maintenir en dissolution le phosphate de chaux soluble seulement dans un milieu acide : mon but ayant été de créer, ajoute-t-il, une méthode acidimétrique spéciale et en quelque sorte clinique pour éclairer un point spécial de pathologie et rendre pratique une thérapeutique nouvelle ».

Si nous avons signalé cette méthode c'est précisément parce qu'elle est susceptible de rendre quelques services médicaux, bien qu'au point de vue chimique strict elle ne dût pas trouver place dans le cadre de notre sujet.

CHAPITRE VI

Principaux procédés de dosage de l'acidité absolue de l'urine.

Les méthodes que nous allons étudier maintenant ont en vue l'évaluation des OH des phosphates acides alcalins et alcalino-terreux contenus dans l'urine avec leur valeur totale ou absolue. Mais comme ces éléments apportent des perturbations dans le dosage aux différents colorants que nous avons envisagés (tournesol, phtaléine, curcuma, bleu C4B Poirrier), ces procédés reposent sur l'élimination de ces radicaux phosphatiques à l'aide des sels alcalino-terreux (chlorure de baryum, chlorure de calcium) ou de liqueurs spéciales (élimination des phosphates à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien : procédé Jégou). Il est évident qu'ils donnent en plus l'acidité afférente aux autres éléments de l'urine. Néanmoins la plupart d'entre eux ne répondent pas encore au but qu'ils se proposent, car non seulement ils ne décèlent souvent qu'une partie de l'acidité du liquide urinaire mais ils sont entachés fréquemment aussi de sérieuses causes d'erreur qui devraient les faire rejeter une fois pour toutes de la pratique uro-acidimétrique.

I. — PROCÉDÉ MEILLÈRE (51).

Ce procédé repose sur le dosage de l'acidité urinaire à l'aide de l'eau de baryte. « La méthode que nous indiquons, dit Meillère, permet de fournir d'utiles indications pour les besoins journaliers de la clinique ».

Dosage de l'acidité urinaire. — 25 à 50 cm³ d'urine sont additionnés d'un même volume d'une solution de baryte caustique de titre arbitraire mais rigoureusement connu (100 cm³ d'eau de baryte correspondant par exemple à 30 cm³ de liqueur acide normale, concentration ordinaire de l'eau de baryte). Le mélange est filtré. 20 cm³ du filtrat correspondant à 10 cm³ d'urine et à 10 cm³ d'eau de baryte titrée sont recueillis, additionnés d'une goutte de phénol phtaléine au 1/100^e et dosés, au moyen d'une burette graduée, à l'aide d'une liqueur acide titrée normale jusqu'à décoloration de la phénol phtaléine. Meillère exprime simplement le résultat analytique en centimètres cubes de liqueur normale acide et par litre et par 24 heures.

Critique du procédé. — Lorsque nous ajoutons aux 25 ou 50 cm³ d'urine un même volume d'une solution de baryte caustique de titre arbitraire mais rigoureusement connu, les phosphates urinaires sont transformés en phosphate barytique qui précipite. Le filtrat doit donc renfermer normalement un excès d'eau de baryte que nous dosons à l'aide d'une solution normale acide correspondant à la solution d'eau de baryte primitive, soit en tenant compte des proportions précédentes : la quantité d'acide employée correspondrait à la portion de l'alcalinité des 10 cm³ de baryte qui n'ont pas été saturés par les 10 cm³ d'urine. Et Meillère prétend que le virage s'effectue avec la plus grande netteté grâce à la substitution de la baryte au chlorure de baryum et à la soude que nécessite le procédé Maly-Denigès dont nous nous occupons plus loin. Nous ne disconvenons pas de cet avantage. Mais est-il certain que tous les phosphates soient transformés en phosphate tribarytique insoluble ?

L'auteur va même plus loin : il préconise le dosage direct de l'urine avec l'eau de baryte en présence de la phtaléine du phénol et il prétend que ce procédé conduit sensiblement aux mêmes résultats que le précédent, mais avec un peu moins de netteté dans le virage. Or n'apparaît-il pas qu'en opérant directement sur l'urine, les mêmes reproches que nous avons adressés au procédé Huguet à la solution normale ou décinormale alcaline de soude

ou de potassium n'épargnent pas l'emploi de la solution titrée de baryte? La phtaléine ne décèle toujours qu'une partie de l'acidité afférente aux phosphates acides pour les raisons que nous indiquions à ce sujet. Gir entreprit du reste une série de travaux sur cette addition d'eau de baryte au liquide urinaire (52). Il étudia l'influence de la masse d'eau, de la concentration, du temps et de la température sur les quantités d'eau de baryte fixées sur des solutions de phosphate monosodique qu'il prépara lui-même. Il observa que la quantité de baryte fixée :

1^o Croît quand le volume d'eau de baryte augmente ;
2^o Croît avec la concentration de la dissolution ajoutée pour une même masse de cette dissolution ;

3^o Croît avec le temps ;

4^o Croît encore, mais très lentement, avec la température.

Ces expériences reprises sur l'urine lui permirent de formuler les conclusions suivantes :

1^o Les nombres qui représentent l'acidité urinaire augmentent avec le volume d'eau de baryte ajouté et le degré d'acidité reste constant lorsqu'on a ajouté une masse suffisante d'eau de baryte ;

2^o L'acidité urinaire va en augmentant avec la concentration de la liqueur de baryte ajoutée jusqu'à une certaine limite où elle est constante ;

3^o Le nombre qui représente l'acidité urinaire augmente avec le temps pour rester fixe après un temps suffisamment long et lorsque la solution de baryte ajoutée est suffisamment concentrée ;

4^o Chauffant le mélange d'urine et de baryte, le degré d'acidité augmente rapidement et devient stationnaire lorsqu'on a atteint 60° environ pourvu qu'on ait employé une solution de baryte suffisamment concentrée.

Le procédé Meillère répond-il à toutes ces conditions ?

II. — PROCÉDÉ GIR (52).

Ces expériences amenèrent Gir à l'exposé d'un nouveau procédé de dosage de l'acidité urinaire.

Dosage de l'acidité urinaire.— Si nous ajoutons, dit-il, à 25 cm³

d'urine placés dans un flacon 75 cm³ d'une solution de baryte N/10, et si après avoir bouché le flacon nous le maintenons à 60° pendant quelque temps en ayant soin d'agiter le mélange, nous sommes certains que tous les acides autres que l'acide P²O⁵ sont saturés et que l'acide P²O⁵ aura formé un phosphate tétrabarytique. Ce qui le prouve, c'est que les nombres obtenus ne varient plus qu'on prenne une solution de baryte plus concentrée, qu'on ajoute un volume plus grand ou qu'on le laisse en contact pendant un temps plus long. Mais le nombre de centimètres cubes d'acide chlorhydrique N/10 équivalant à la baryte fixée ne représente pas l'acidité théorique justement à cause de la formation du phosphate tétrabarytique. Le nombre trouvé est trop grand, c'est ce que nous avons appelé « l'acidité apparente » soit N. Le véritable nombre doit être obtenu en retranchant la quantité d'acide chlorhydrique N/10 équivalant à la baryte fixée sur le phosphate tribarytique. Cette quantité peut se calculer facilement. Il suffit pour cela de faire un dosage d'acide phosphorique et d'évaluer la quantité de baryte nécessaire pour le transformer en phosphate tétrabarytique, le quart de cette quantité représente le poids de baryte ajouté en trop et le nombre de centimètres cubes d'acide chlorhydrique N/10 N' correspondant à cette dernière quantité de baryte calculée devra être retranché du nombre trouvé directement. La différence N—N'=A donne « l'acidité théorique. »

Critique du procédé. — Le tout est de savoir si les phosphates urinaires sont bien transformés intégralement par l'addition de la solution de baryte N/10 et à 60° en phosphate tétrabarytique. Ce qui le prouve, dit Gir, c'est que les nombres obtenus ne varient plus qu'on prenne une solution de baryte plus concentrée, qu'on en ajoute un volume plus grand ou qu'on le laisse en contact pendant un plus long temps. Peut-être, en effet, se forme-t-il un phosphate barytique à structure moléculaire absolument définie. Mais est-ce vraiment un phosphate tétrabarytique et en connaît-on la composition absolue ? Que penser dès lors des expressions employées par Gir : « acidité apparente et acidité théorique ». L'acidité apparente aurait une valeur trop élevée. Gir

prétend la ramener à l'acidité théorique par une simple soustraction. Mais pour aboutir à des résultats exacts il faudrait que nous partions avant tout de données rigoureusement exactes. Or, rien n'est moins certain que cette « acidité apparente » de Gir.

Une analyse minutieuse du précipité barytique fourni par le dosage acidimétrique d'un grand nombre d'urines et dans les conditions formulées par l'auteur pourrait seule résoudre le problème qui laisse tel qu'il existe subsister des doutes très sérieux sur la valeur de cette méthode.

★★

Nous allons nous occuper maintenant de l'étude des procédés-types de dosage de l'acidité absolue de l'urine, de ceux du moins qui ont été regardés comme tels ces dernières années et qui, après avoir détrôné les méthodes uroacidimétriques que nous avons exposées, sont le plus fréquemment employés de nos jours en clinique et dans les laboratoires. Nous voulons parler des procédés Jégou et Maly-Denigès. Tous les traités d'urologie modernes mentionnent ces méthodes comme seules capables de déceler l'acidité absolue ou totale de l'urine. C'est sur la valeur de ces procédés que reposent les travaux de notre thèse. Nous les mentionnons dans les chapitres qui suivent, nous réservant le soin d'énumérer ici les méthodes qui ne diffèrent du procédé Maly-Denigès que par quelques modifications plus ou moins heureuses et qui tombent aussi sous le coup des critiques que nous formulerons à son sujet. Nous allons en exposer le mode opératoire pour mieux faire comprendre les divergences apportées par les quelques procédés qui en dérivent.

III. — PROCÉDÉ MALY-DENIGÈS (38).

Dans un ballon jaugé de 100 cm³ on verse successivement :

- 1° 20 cm³ d'urine ;
- 2° 20 cm³ d'une solution décimorale de soude ;
- 3° 10 cm³ d'une solution de chlorure de baryum à 10 % et on achève de remplir le ballon d'eau distillée jusqu'au trait de jauge de 100 cm³. On agite et on filtre.

A 50 cm³ du liquide filtré correspondant à 10 cm³ d'urine on ajoute 10 cm³ d'une solution décimormale acide, quelques gouttes d'une solution de phénol phtaléine à 2 % et on titre l'excès d'acide à l'aide d'une solution décimormale de soude.

Soit N le nombre de centimètres cubes employés. $N \times 100$ indique la quantité de liqueur décimormale nécessaire pour saturer un litre d'urine. Chaque centimètre cube de soude décime représente :

0 gr. 0049 d'acide sulfurique,
0 gr. 00365 d'acide chlorhydrique,
0 gr. 00326 d'acide phosphorique,
0 gr. 00630 d'acide oxalique.

Une simple multiplication permet d'exprimer l'acidité totale en acide déterminé (*).

IV. — PROCÉDÉ DENIGÈS (54).

C'est Denigès qui a utilisé le premier à la détermination de l'acidité urinaire le procédé que Maly de Graëz avait originairement appliqué à l'étude de la réaction du sang, du sérum et de la bile.

Dosage de l'acidité urinaire. — Denigès mélange dans une capsule de porcelaine :

20 cm³ d'urine,
20 cm³ de solution décimormale de potasse,
10 cm³ d'une solution à 10 % de chlorure de baryum.

Il porte à l'ébullition, introduit le tout dans un matras jaugé de 100 cm³ qu'il remplit d'eau distillée jusqu'au trait de jauge, agite et filtre. Il additionne 50 cm³ du filtrat de 10 cm³ d'une solution décimormale d'acide chlorhydrique, de quelques gouttes de solution de phénol phtaléine à 2 % et il titre le tout à l'aide d'une solution décimormale de soude jusqu'au virage au rose de la phtaléine. Le nombre de centimètres cubes employés multiplié par

(*) Si l'on exprime l'acidité en *grammes d'hydrogène* par litre, comme le proposent certains auteurs, 1 cm³ de soude N/10 représente 0.0001 d'hydrogène.

0,63 indique en acide oxalique l'acidité par litre de l'urine examinée.

Denigès opère donc à chaud la transformation des phosphates tribasiques de soude en phosphate tribarytique quand, dans le procédé Maly-Denigès, cette transformation se fait à froid. Il prétendait en effet qu'il se formait à froid des phosphates barytiques surbasiques qui ne prenaient pas naissance sous l'action de la chaleur. Or il résulte d'expériences entreprises par Lépinois à ce sujet que la chaleur favorise au contraire la formation de ces phosphates barytiques surbasiques et qu'il y a lieu dès lors d'opérer à froid la précipitation des phosphates urinaires à l'état de phosphate tribarytique.

V. — PROCÉDÉ LEPIERRE (55).

La modification proposée par Lepierre au procédé Maly-Denigès est la suivante :

Dosage de l'acidité urinaire. — On mesure 50 cm³ d'urine que l'on introduit dans un ballon de 100 cm³. On leur ajoute 25 cm³ de solution décimorale de soude et l'on remplit le ballon jusqu'au trait de jauge avec une solution de chlorure de baryum à 5 ou 10 % qui n'a pas besoin d'être titrée. On agite. Le mélange est passé sur un filtre et sur un entonnoir parfaitement secs et reçu dans un verre également sec. On mesure 50 cm³ du filtrat (correspondant à 25 cm³ d'urine), on leur ajoute quelques gouttes de phénol phtaléine en solution alcoolique à 1 % et on détermine l'acidité résiduelle avec une solution décimorale d'acide chlorhydrique jusqu'à disparition du ton rose de la phtaléine.

En somme Lepierre détermine directement l'acidité du filtrat au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique sans addition préalable d'une solution décimorale acide et titrage de cette solution en excès comme dans le procédé Maly-Denigès.

VI. — PROCÉDÉ ASTRUC.

Astruc apporte les deux modifications suivantes à la technique du procédé Maly-Denigès :

A. — *Première modification* (56).

Admettant, dit Astruc, qu'une molécule d'acide phosphorique exige 1,78 à 1,80 molécule de soude pour sa saturation en présence du chlorure de baryum et qu'une molécule d'acide phosphorique exige 1,94 à 1,97 molécule de soude pour sa saturation en présence du chlorure de calcium, cet auteur conclut que c'est en présence du chlorure de calcium que les radicaux acides des phosphates urinaires sont le plus exactement titrés. Il propose donc de remplacer la solution de chlorure de baryum au 1/10^e dans le procédé Maly-Denigès par une solution de chlorure de calcium.

Nous avons réalisé cette idée et effectué les expériences suivantes :

1^o Dans un matras jaugé de 100 cm³ nous avons versé successivement :

20 cm³ d'urine,

20 cm³ de la solution décinormale de soude,

10 cm³ d'une solution de chlorure de calcium au 1/10.

et nous avons achevé de remplir le ballon jusqu'au trait de jauge de 100 cm³ avec de l'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. Nous avons agité et filtré. A 50 cm³ du liquide filtré correspondant à 10 cm³ d'urine nous avons ajouté 10 cm³ d'une solution décinormale d'acide sulfurique, puis deux gouttes d'une solution de phénol phtaléine à 2 % et nous avons titré l'excès d'acide à l'aide de la solution décinormale de soude.

2^o Dans un autre ballon également jaugé de 100 cm³ nous avons effectué les opérations précédentes mais en substituant 10 cm³ d'une solution de chlorure de baryum à 10 % aux 10 cm³ de la solution de chlorure de calcium primitivement employée. Voici les résultats obtenus :

Analyses n ^o	Modification Astruc au chlorure de calcium	Procédé Maly-Denigès au chlorure de baryum	Différence entre les deux méthodes
(Nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 pour 10 cm ³ d'urine)			
1	4.95	4.35	0.6
2	5	4.75	0.25
3	3.6	3.25	0.35

tableau qui justifie la première modification apportée par le procédé Astruc à celui de Maly-Denigès.

B. — *Deuxième modification (57).*

Astruc prétend que le dosage de l'acidité urinaire peut être effectué sans qu'il soit nécessaire de séparer par filtration les phosphates trimétalliques précipités.

Son procédé devient définitivement le suivant :

Dosage de l'acidité urinaire. — On ajoute à 50 cm³ d'urine un volume déterminé mais en excès d'une solution alcaline titrée et d'une solution de chlorure de calcium également en excès. Après mélange intime on verse, à l'aide d'une burette graduée, une solution titrée acide jusqu'à neutralité à la phtaléine que l'on peut apercevoir soit directement, soit par touches.

Critique du procédé. — Dans deux ballons jaugés de 400 cm³ nous avons versé successivement :

20 cm³ de la même urine,

20 cm³ d'une solution décimormale de soude,

10 cm³ d'une solution de chlorure de calcium à 10 %.

et nous avons achevé de remplir les ballons jusqu'aux traits de jauge de 400 cm³ d'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. Nous avons agité les deux échantillons :

1° L'un a été filtré. A 50 cm³ du filtrat correspondant à 10 cm³ d'urine nous avons ajouté 10 cm³ d'une solution décimormale d'acide sulfurique puis deux gouttes d'une solution alcoolique de phénol phtaléine à 2 % et nous avons titré l'excès d'acide à l'aide de la solution décimormale de soude;

2° 50 cm³ de l'autre échantillon ont été traités sans filtration préalable par 10 cm³ de la solution décimormale d'acide sulfurique et après addition de deux gouttes de solution de phénol phtaléine à 2 % nous en avons dosé l'excès d'acidité à l'aide de la solution décimormale de soude. Voici les résultats obtenus :

Analyses n°	Procédé Maly-Denigès (avec filtration).	Procédé Astruc (sans filtration).	Différence entre les deux procédés
(L'acidité est exprimée en PO^4H^3 et par litre d'urine).			
1.	0.994	0.652	0.342
2.	0.978	0.391	0.587
3.	0.749	0.326	0.423
4.	0.994	0.547	0.447
5.	1.255	0.782	0.473
6.	1.059	0.782	0.277
7.	1.336	0.945	0.391
8.	0.684	0.293	0.391
9.	1.173	0.684	0.489
10.	1.222	0.749	0.473

Nous voyons que l'acidité évaluée par le mode opératoire tel que le préconise Astruc (sans filtration) est moins élevée que celle fournie par la méthode de Maly-Denigès (avec filtration). Jégou qui a expérimenté le procédé Astruc s'exprime ainsi à son sujet : « Nous avons observé que la méthode Maly ainsi modifiée permet d'obtenir très sensiblement les mêmes résultats que la méthode primitive si on opère sur des solutions artificielles ne contenant que des phosphates mais ils sont différents avec l'urine. En effet l'acide urique et les autres acides faibles mis en liberté par les dernières gouttes d'acide normal n'agissent pas sur la phtaléine avec leurs valences théoriques. Le chiffre trouvé ne peut donc pas représenter les hydrogènes remplaçables par un métal (acidité absolue de Maly) mais une quantité plus petite, ce qu'il est facile de constater si de la théorie on passe à l'expérience. Le virage de la phtaléine est toujours difficile à saisir avec précision malgré la dilution de l'urine et la présence d'un précipité gélatineux de phosphate de chaux ne fait qu'accroître la difficulté ».

VII. — PROCÉDÉ SPINDLER (58).

Ce procédé fut indiqué récemment par le docteur O. V. Spindler sous le titre « Contributions à l'analyse de l'urine. La titration de l'ammoniaque par la méthode au formol et la titration de l'acidité urinaire. »

L'auteur s'occupe d'abord du dosage de l'ammoniaque urinaire et il compare le procédé préconisé dans ce but par Ronchèse (59) au moyen du formol au procédé distillatoire généralement usité. Presque toujours le procédé Ronchèse, dit-il, donne des résultats inférieurs à la méthode par distillation bien qu'on ajoute au nombre de centimètres cubes de soude décimale, versée après addition de formol, celui que nécessite la correction indiquée par Ronchèse et provenant de ce fait connu, qu'en présence de l'ammoniaque, on doit employer une certaine quantité de soude pour obtenir la coloration rose de la phthaléine, la réaction de l'indicateur subissant un retard qui s'explique par la dissociation prononcée des sels d'ammonium. Spindler cherche donc l'explication de ces écarts entre les deux méthodes de dosage de l'ammoniaque, et il étudie dans ce but l'influence d'une série de dissolutions d'un sel quelconque d'ammonium (il choisit le sulfate), dont la teneur va en augmentant dans un volume de 100 cm³ d'eau distillée, sur différents indicateurs et en particulier sur la phthaléine du phénol (3 gouttes de solution alcoolique par exemple). Les dosages de l'ammoniaque qu'il en effectue par le procédé distillatoire lui donnent des résultats tantôt plus élevés et tantôt inférieurs à ceux obtenus par le Ronchèse (selon la quantité d'ammonium renfermée dans les solutions) mais jamais parfaitement égaux entre eux. Or dans la pratique, se dit-il, il s'agit rarement de solutions ne contenant que des sels ammoniacaux sans addition de substances étrangères, la méthode Ronchèse étant employée au dosage de l'ammoniaque non seulement dans l'urine mais encore dans le sang, l'eau, le lait et les engrais chimiques. Il me faut donc constater l'influence des autres sels qui accompagnent l'ammonium sur le retard de la réaction de l'indicateur. Spindler ajoute dans ce but un sel neutre à ses dissolutions primitives de sulfate d'ammoniaque dont il redose l'ammonium par les deux méthodes en question, et les nouveaux chiffres obtenus concordent maintenant avec les corrections indiquées par Ronchèse, mais pour des quantités inférieures seulement à 2 grammes d'ammoniaque par litre ou 0 gr. 02 pour 10 cm³, conditions pratiquement suffisantes pour l'urine.

L'auteur revient au titrage de l'ammoniaque du liquide urinaire par distillation et au moyen du formol, d'abord sans addition puis avec addition préalable d'un sel neutre. Les procédés donnent tous les deux des résultats inférieurs dans le premier cas, c'est-à-dire sans addition de sels neutres.

Ce qui le porte à conclure qu'on peut diminuer considérablement la très forte dissociation des sels d'ammonium, à en fixer en un mot le point de neutralisation, par l'addition d'un sel neutre (sulfate neutre ou chlorure de sodium) jusqu'à un maximum au delà duquel une addition ultérieure reste sans effet.

Ces considérations l'amènent à l'étude du titrage de l'acidité urinaire. Généralement, dit-il, on considère les phosphates comme causes des résultats peu exacts qu'on obtient par le dosage direct de l'urine, mais nulle part, dans la littérature que j'ai à ma disposition, il n'est fait mention de l'influence des sels ammoniacaux. Or, d'après ce que nous venons de voir, le titrage de l'acidité urinaire est fortement influencé par la présence des sels d'ammonium contenus dans l'urine, à cause de leur grande dissociation qui fait subir un retard à la phtaléine du phénol, indicateur généralement employé. Quoique donnant des écarts moindres le tournesol, l'hélianthine, la lacmoïde et l'acide alizarine-sulfonique se comportent comme la phénol phtaléine vis-à-vis des sels d'ammoniaque. L'auteur maintient donc l'emploi de la phtaléine du phénol comme terme indicateur dans le dosage de l'acidité urinaire, parce que toutes les solutions se titrent ordinairement avec celle-ci, et puisqu'il faut corriger, qu'importent les colorants pourvu que les corrections soient exactes. Mais il préconise l'addition de chlorure de sodium au liquide urinaire à titrer pour réduire au minimum la dissociation des sels ammoniacaux. De plus, comme dans un dosage rationnel de l'urine il faut d'abord éliminer les phosphates, la méthode Spindler devient la suivante :

Dosage de l'acidité urinaire. — Dans un ballon jaugé de 100 cm³ on met :

20 cm³ d'urine,

20 cm³ d'une solution de soude décimale,

10 cm³ d'une solution de chlorure de baryum à 10 %.

On remplit à 100 cm³ avec de l'eau distillée, on mélange et on filtre. 50 cm³ du filtrat correspondant à 10 cm³ d'urine sont additionnés de 10 cm³ d'acide sulfurique ou chlorhydrique N/10 et de trois gouttes de phtaléine. Ensuite on titre avec de la soude N/10 jusqu'au rose pâle en ayant soin d'ajouter 10 grammes de chlorure de sodium en substance avant la titration.

Si donc les deux facteurs acidité et ammoniacque s'influencent mutuellement dans l'urine on ne peut effectuer le dosage de l'un sans celui de l'autre. D'où titrage combiné des deux éléments : union du procédé Maly au procédé Ronchèse.

« Dans le liquide qui a servi pour la titration de l'acidité, dit l'auteur, est contenue toute l'ammoniacque correspondant à 10 cm³ d'urine. La solution est exactement neutralisée. On n'a donc qu'à ajouter la solution neutralisée de formol et à continuer la titration avec la soude N/10. Or, qu'est-ce donc que la correction que nous ajoutons au nombre de centimètres cubes de soude employés pour la titration de l'ammoniacque ? C'est la quantité que nous avons versée en plus de la vraie acidité pour obtenir le point de neutralisation de la phtaléine en présence des sels d'ammonium. Donc pour avoir la vraie acidité il faut déduire cette même quantité du nombre de centimètres cubes de soude employés pour la neutralisation. Il ne reste à établir à cet effet qu'une table de correction. Théoriquement on devrait obtenir des valeurs rigoureusement exactes ; quelques essais m'ont prouvé qu'il y a dans l'urine encore un facteur inconnu qui demande pour l'acidité une correction supplémentaire » (*).

Nous ne disconvenons pas du retard que peuvent engendrer par leur grande dissociation les sels ammoniacaux contenus dans l'urine sur les différents indicateurs employés en uroacidimétrie et en particulier sur la phtaléine du phénol. Nous montrerons même qu'il en est ainsi et nous indiquerons à ce sujet une mé-

(*) Nous verrons bientôt que cette seconde erreur doit être attribuée aux sels de chaux contenus dans l'urine.

thode simple permettant, comme le veut Spindler, de connaître à la fois le taux de l'ammoniaque contenue dans une urine en expérimentation et la valeur de l'acidité de cette urine corrigée de l'erreur apportée par les sels ammoniacaux. Mais nous sommes obligés de reconnaître dès maintenant que le procédé Ronchèse ne peut être associé à celui de Maly-Denigès car ce dernier, comme nous allons le voir, présente dans la pratique des causes d'erreur assez sérieuses pour en modérer l'emploi (*).

(*) Des études viennent d'être entreprises également en Allemagne sur le dosage de l'acidité totale de l'urine et sur le dosage de l'ammoniaque par distillation dans le vide et par la méthode au formol. Il apparaît des résultats obtenus dans divers cas pathologiques et dans le diabète surtout que les courbes de l'acidité et de l'ammoniaque montreraient un remarquable parallélisme (60).

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VII

Etude du procédé Maly-Denigès.

Nous allons entreprendre maintenant l'étude complète du procédé Maly-Denigès dont les conclusions nous l'espérons offriront quelque intérêt pratique.

Cette méthode avait été primitivement appliquée par Maly de Graëz (61) à la recherche de la réaction du sang, du sérum et de la bile. C'est Denigès qui l'a utilisé le premier, comme nous l'avons vu, à la détermination de l'acidité urinaire, suivant le mode opératoire décrit à ce sujet, et les urologistes modernes, Biais notamment, par l'apport de quelques modifications en ont fait le procédé universellement connu aujourd'hui sous le nom de « Procédé Maly-Denigès » et le plus couramment employé en uroacidimétrie.

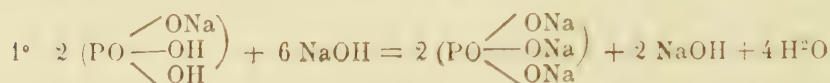
Détermination de l'acidité urinaire. — Rappelons-en sommairement le principe (*).

La méthode consiste (38) à traiter l'urine par une quantité connue de soude, puis par une solution de chlorure de baryum de manière à précipiter à l'état de phosphate de baryte insoluble

(*) Voir pour le mode opératoire le chapitre précédent, p. 58.

tous les phosphates déjà transformés par la soude en phosphates basiques. On dose ensuite l'excès de soude par l'acidimétrie. On a donc la quantité de soude qui a été nécessaire pour faire passer le phosphate mono ou bimétallique à l'état de phosphate tribasique, c'est-à-dire la mesure de l'acidité urinaire.

Etude théorique du procédé. — A 20 cm³ d'urine nous ajoutons 20 cm³ d'une solution décimormale de soude. Le phosphate monosodique urinaire et le phosphate disodique sont transformés intégralement en phosphate trisodique selon les réactions :



et les acides libres et les sels acides sont saturés. Le milieu doit renfermer un excès de liqueur décimormale de soude, ce que l'on vérifie par l'addition de quelques gouttes de solution alcoolique de phénol phtaléine qui lui communiquent une coloration rose.

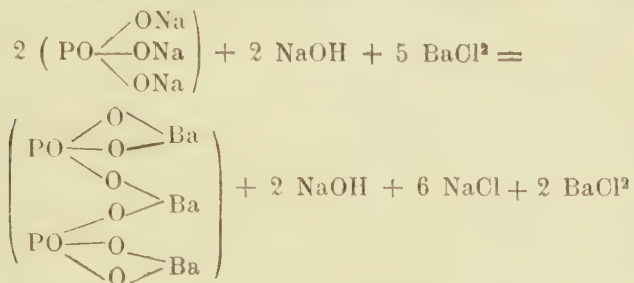
Nous ajoutons 10 cm³ d'une solution de chlorure de baryum à 10 %. Si nous nous reportons aux expériences de Berthelot et de Villiers, précédemment mentionnées, nous ne serons plus surpris des critiques auxquelles donna lieu cette addition de chlorure de baryum, de la part de Lépinos notamment (31). En effet, disait-il, les phosphates urinaires étant sous l'influence d'un sel alcalino-terreux doivent fournir des précipités sodico-barytiques à constitution moléculaire indéterminée et variable sous l'influence des causes les plus diverses.

En outre le chlorure de baryum, quoique neutre aux réactifs indicateurs, augmente l'acidité d'un milieu contenant du phosphate monosodique. Cette acidité s'accroît surtout en présence du phosphate disodique qui se transforme en phosphate monosodique acide et en phosphate mixte trimétallique de baryte et de soude :



Mais Lepierre (55) démontra que cette réaction ne pouvait se

produire attendu que l'addition du chlorure de baryum ne se fait qu'après alcalisation par la soude et non directement sur l'urine comme dans le procédé Jager. Les phosphates trisodiques sont donc bien transformés en phosphate tribarytique insoluble :



Les phosphates de chaux et de magnésie passent à l'état de phosphates basiques insolubles. Les urates, les hippurates et les carbonates, les acides et les sels acides engendrent avec la baryte des composés également insolubles. De plus nous avons vu que contrairement à l'opinion de Denigès les phosphates sodiques ne donnaient pas à froid en présence des sels de baryum des phosphates barytiques surbasiques et qu'il n'y avait pas lieu d'opérer à chaud cette transformation.

Nous remplissons le ballon jusqu'au trait de jauge de 100 cm³. Nous agitons et nous filtrons. Les composés barytiques restent sur le filtre et le filtrat renferme du chlorure de sodium, du chlorure de baryum et de la liqueur décimale de soude représentant l'excès de la quantité primitivement ajoutée qui a saturé par son métal tous les radicaux acides libres. Ces hydrogènes, dont la plupart étaient précédemment inactifs sur les indicateurs colorés ou à réaction alcaline sur le tournesol et la phthaléine, ont été remplacés par des valences d'acide chlorhydrique en nombre égal qui ont formé du chlorure de sodium avec une partie de la liqueur décimale de soude, dont le dosage de l'excès nous fera connaître la valeur desdites valences chlorhydriques et par cela même celle toute théorique des hydrogènes dont elles dérivent. Quant aux sels neutres ils ont été remplacés directement par des chlorures sans action sur les indicateurs colorés.

Nous prélevons 50 cm³ du filtrat toujours alcalin (représen-

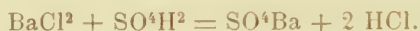
tant 10 cm³ d'urine) auxquels nous ajoutons 10 cm³ d'une solution décimale d'acide sulfurique. Cette addition donne lieu aux trois réactions suivantes :

1^o *Réaction.* — Action sur le chlorure de sodium :



Les deux molécules d'acide chlorhydrique mises en liberté ne communiquent pas d'acidité nouvelle à la liqueur puisqu'une molécule d'acide sulfurique égale deux molécules d'acide chlorhydrique.

2^o *Réaction.* — Action sur le chlorure de baryum :



Ces deux molécules d'acide chlorhydrique mises en liberté ne communiquent pas non plus d'acidité nouvelle à la liqueur puisqu'une molécule d'acide sulfurique égale deux molécules d'acide chlorhydrique.

3^o *Réaction.* — Action sur l'excès de la solution décimale de soude :



un excès de la solution décimale d'acide sulfurique qu'il suffit de doser à l'aide d'une solution décimale alcaline et en présence de quelques gouttes de phénol phtaléine en solution alcoolique à 2 % pour connaître l'acidité du filtrat et par cela même celle de l'urine envisagée.

Nous avons donc par ce procédé l'acidité absolue de l'urine c'est-à-dire celle qui provient de tous les radicaux acides des phosphates alcalins et alcalino-terreux, des acides libres normaux ou pathologiques contenus dans cette urine.

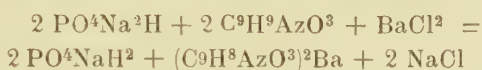


A. — Critique générale du procédé.

Nous allons exposer maintenant les critiques générales auxquelles donna lieu le procédé Maly-Denigès et naturellement les

méthodes que nous avons précédemment étudiées et qui en découlent : les procédés Denigès, Lepierre, Astruc et Spindler. Nous mentionnerons ensuite les observations que nos travaux personnels nous ont permis de formuler à son sujet.

Ce procédé séduisit d'abord la plupart des urologistes (« la seule méthode qui puisse donner des indications exactes est celle de Maly, modifiée par Denigès, Lepierre, etc. ») (38) et ceux-là mêmes qui n'admettaient pas la théorie de Liebig comme susceptible d'expliquer les causes de l'acidité urinaire. Ainsi Wagner (43), qui attribue comme nous l'avons vu l'acidité de l'urine à l'union de l'urée et de l'acide hippurique et non pas aux phosphates, prétend que le procédé Maly-Denigès donne des résultats concordant avec ses idées, d'après la réaction suivante dans laquelle l'acide actif est considéré comme étant l'acide hippurique :



Mais bientôt des attaques nombreuses furent dirigées contre cette méthode, qui toutes reposent sur les travaux de Berthelot et de Longuinine, d'après lesquels l'acide phosphorique (polybasique à fonctions mixtes) permettrait de supposer l'existence de composés renfermant plus de trois équivalents de bases pour une molécule d'acide.

Blarez entreprit à ce sujet les expériences suivantes (62) qui confirmèrent les données théoriques émises par ces deux auteurs :

1^o Il prit 10 cm³ d'acide phosphorique qu'il dilua au 1/10^e environ. Les ayant exactement dosés il les mit en contact d'un volume donné d'eau de chaux également titrée, dans un flacon bien bouché. Après agitation le mélange fut immédiatement filtré ou abandonné dans un grand bocal contenant de la chaux vive à la partie inférieure afin d'éviter l'absorption d'acide carbonique. Pour connaître la proportion de calcium combiné à l'acide phosphorique il dosa la quantité contenue dans le liquide filtré. Connaissant la quantité de chaux qui se trouvait dans la masse totale du liquide et négligeant le volume occupé par le précipité (quelques centimètres cubes) il évalua ainsi le calcium combiné par

différence. Il reconnut que le précipité de phosphate de chaux recueilli sur le filtre n'était pas un précipité stable, car lavé longtemps il cédait de la chaux aux eaux de lavage. Et ajoutant la quantité de cette chaux entraînée à celle primitivement dosée dans le filtrat il n'obtenait plus la même valeur pour la chaux combinée à l'acide phosphorique ;

2^o Il reprit cette expérience avec des proportions variables de chaux et d'acide phosphorique ;

3^o Au lieu de la chaux il mit l'acide phosphorique en contact de soude ou de potasse et ajouta au mélange un excès de chlorure de calcium, de chlorure de baryum ou de chlorure de strontium.

Ses conclusions sont les suivantes :

a) Dès que la chaux est en grand excès il se forme des composés dont l'ensemble renferme plus de trois équivalents de chaux pour une molécule d'acide.

b) L'acide phosphorique et les phosphates faisant partie des principes constitutifs des liquides animaux il est impossible d'arriver rigoureusement à déterminer l'acidité absolue de ces liquides en présence de corps prenant selon les conditions du milieu une quantité variable de base pour une neutralisation théorique.

L. Barthe (63) est arrivé à des résultats identiques en étudiant les phosphates de strontium du commerce.

Enfin Jégou essaya le procédé Maly sur des solutions artificielles d'un titre théorique connu de phosphates et de carbonates. Il constata que la valeur trouvée était toujours trop forte et que s'il portait le liquide à l'ébullition avant de le filtrer, l'écart entre les deux dosages augmentait considérablement. « *Le Maly, dit-il, donne des chiffres trop élevés, mais cependant voisins dans une certaine mesure de l'acidité absolue si l'on opère à froid.* »

B. — Critique particulière.

Cette observation de Jégou fut le point de départ de nos recherches. « Le Maly donne des chiffres trop élevés, mais cependant voisins dans une certaine mesure de l'acidité absolue si l'on opère à froid ».

Sachant que l'acidité absolue d'une urine diffère de son acidité apparente en ce qu'elle donne avec leur valeur théorique les phosphates acides urinaires, il nous est facile d'établir ce que devrait théoriquement évaluer le procédé Maly-Denigès. Supposant que :

1^o Le phosphate monométallique donne 1 à la phtaléine du phénol il devrait donner 2 par le procédé Maly-Denigès, le phosphate monométallique étant monobasique à la phtaléine du phénol ;

2^o Le phosphate dimétallique n'ayant aucune action sur la phtaléine du phénol devrait donner 1 par le procédé Maly-Denigès, le phosphate dimétallique étant alcalin à la phtaléine du phénol ;

3^o Les autres éléments acides conservant leur valeur respective.

Exemples :

1^o Soit une urine théorique contenant une molécule-gramme de phosphate monosodique et donnant 1 à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol : cette même urine devra donner 2 par le procédé Maly-Denigès ;

2^o Soit une urine théorique contenant une molécule-gramme de phosphate monosodique accompagné d'acides libres et donnant 1,7 à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol (1 provenant du phosphate monosodique et 0,7 des acides libres), cette même urine devra donner 2,7 par le procédé Maly-Dénigès ;

3^o Soit une urine contenant des phosphates monosodiques accompagnés de phosphates disodiques et donnant 1 à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol : cette même urine devra donner $2 + x$ par le procédé Maly-Denigès.

Nous allons vérifier si tout se passe pratiquement ainsi et dans ce but nous étudierons d'abord le procédé Maly-Denigès sur les différents éléments que renferme le milieu urinaire normal : sur des solutions de phosphate monosodique et de phosphate disodique puis sur des mélanges artificiels composés de phosphate monosodique sur lequel nous aurons fait agir des solutions d'acides à fonctions différentes et de phosphate disodique que nous aurons mis en présence de ces mêmes solutions acides.

Nous avons préparé dans cette intention :

1^o Une solution décinormale de soude rigoureusement pure

exempte de carbonates et neutralisant exactement une solution décimale également très pure d'acide sulfurique ;

2° Une solution de chlorure de baryum à 10 % neutre à la phtaléine du phénol ;

3° Une solution alcoolique de phénol phtaléine à 2 %.

L'eau distillée dont nous nous sommes servis fut bouillie et conservée par un dispositif spécial à l'abri du contact de l'acide carbonique de l'air. Nous avons vérifié les divisions de notre verrerie graduée, toutes ces précautions ayant de l'importance pour les faits que nous allons exposer.

A. — Première expérience.

I. — DOSAGE D'UNE SOLUTION DE PHOSPHATE MONOSODIQUE.

Nous avons préparé une solution de phosphate monosodique en partant de ses éléments, c'est-à-dire d'un acide phosphorique chimiquement pur, de soude caustique également très pure en nous servant d'hélianthine comme terme indicateur.

1° Nous avons prélevé 10 cm³ de cette solution que nous avons dosés par la soude décimale en présence de deux gouttes de solution de phénol phtaléine à 2 %.

Résultat obtenu : 7 cm³ 6 de NaOH N 10 pour 10 cm³ de la solution.

2° Dans un ballon jaugé de 200 cm³ nous avons versé successivement :

40 cm³ de la solution précédente de phosphate monosodique,

80 cm³ de la solution décimale de soude,

40 cm³ de la solution de chlorure de baryum à 10 %,

et nous avons achevé de remplir le ballon jusqu'au trait de jauge de 200 cm³ d'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. Nous avons bouché, agité et filtré.

A 50 cm³ du liquide filtré correspondant à 10 cm³ de la solution de phosphate monosodique nous avons ajouté 20 cm³ de la solution décimale d'acide sulfurique puis deux gouttes de la

solution de phénol phtaléine et nous avons titré l'excès d'acide à l'aide de la solution décinormale de soude.

Résultat obtenu : 15 cm³ 2 de NaOH N/10 pour 10 cm³ de la solution.

ce que nous pouvions prévoir théoriquement du reste :

$$7.6 + 7.6 = 15.2$$

Conclusion. — Donc une solution de phosphate monosodique donne par le procédé Maly-Denigès le double des résultats que l'on obtient en titrant cette même solution par la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol.

II. — DOSAGE D'UNE SOLUTION DE PHOSPHATE DISODIQUE.

Nous avons préparé une solution de phosphate disodique renfermant :

Phosphate disodique chimiquement pur. 5 grammes.
Eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. 500 cm³.

et nous avons dosé cette solution :

1° Sur 10 cm³ à l'aide du procédé à la soude décinormale et en présence de deux gouttes d'une solution alcoolique de phénol phtaléine à 2 %.

Résultat obtenu : 0 cm³ 1 de NaOH N/10 pour 10 cm³ de la solution.

2° Au procédé Maly-Denigès en prenant les proportions suivantes :

Solution de phosphate disodique. 40 cm³.
Solution décinormale de soude 40 cm³.
Solution de chlorure de baryum à 10 % 20 cm³.
Solution décinormale d'acide sulfurique 10 cm³.

Résultat obtenu : 3 cm³ 15 de NaOH N/10 pour 10 cm³ de la solution.

Conclusion. — Une solution de phosphate disodique dosée par le procédé Maly-Denigès donne un nombre déterminé de centimètres cubes de soude décinormale, alors que les résultats obtenus

nus sont négatifs par le simple procédé acidimétrique en présence de la phtaléine du phénol.

III. — ACTION DES ACIDES SUR CES SOLUTIONS PRIMITIVES DE PHOSPHATE MONOSODIQUE ET DE PHOSPHATE DISODIQUE.

Nous avons préparé les solutions suivantes :

Solution n° 1 (acide monovalent).

Acide acétique cristallisé chimiquement pur 1 cm³.
Eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique . . . 500 cm³.

Solution n° 2 (1 fois acide — 1 fois alcool).

Acide lactique chimiquement pur 1 cm³.
Eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique . . . 500 cm³.

Solution n° 3 (2 fois acide — 2 fois alcool).

Acide tartrique cristallisé chimiquement pur 1 gr.
Eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique . . . 500 cm³.

Et pour connaître l'action qu'exercent ces solutions acides sur nos dissolutions primitives de phosphate monosodique et de phosphate disodique, nous les avons titrées préalablement :

1° Sur 10 cm³ à l'aide de la liqueur décimorale de soude et en présence de deux gouttes de solution alcoolique de phtaléine du phénol ;

2° Au procédé Maly-Denigès avec les proportions suivantes :

Solution acide 40 cm³.
Solution décimorale de soude 40 cm³.
Solution de chlorure de baryum à 10 % 20 cm³.
Liqueur décimorale d'acide sulfurique 20 cm³.

Voici les résultats obtenus :

	Procédé à la phtaléine	Procédé Maly-Denigès
	Nombre de cm ³ de NaOH N/10 employés pour 10 cm ³ de la solution	
Acide acétique	3.55	3.55
Acide lactique	1.95	1.95
Acide tartrique	2.6	2.6

Conclusion. — Les chiffres sont identiques que l'on dose ces solutions acides par la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol ou par le procédé Maly-Denigès. Ce qui était à prévoir.

Nous avons fait agir séparément ces solutions sur nos liqueurs primitives de phosphate monosodique et de phosphate disodique en employant le mode opératoire suivant :

1^o Dans un vase d'Erlenmayer nous avons versé :

a) 10 cm³ de la solution de phosphate monosodique ou de phosphate disodique ;

b) 10 cm³ de la solution acide,

et nous avons dosé le mélange à l'aide d'une solution décinormale de soude et en présence de deux gouttes d'une solution alcoolique de phénol phtaléine à 2 % ;

2^o Procédé Maly-Denigès. Nous avons pris les proportions suivantes :

Solution de phosphate monosodique ou de phosphate disodique	20 cm ³ .
Solution acide.	20 cm ³ .
Solution décinormale de soude	80 cm ³ .
Solution de chlorure de baryum à 10 %	40 cm ³ .
Solution décinormale d'acide sulfurique	20 cm ³ .

Voici les résultats de nos expériences doublés pour le procédé Maly-Denigès puisque nous avons opéré sur la moitié des quantités employées dans le simple procédé acidimétrique :

Dosage d'un mélange de phosphate monosodique ou de phosphate disodique additionné d'acides

Acides	Phosphate monosodique		Phosphate disodique	
	Dosage à la phtaléine	Procédé Maly-Denigès	Dosage à la phtaléine	Procédé Maly-Denigès
Nombre de cm ³ de NaOH N/10 employés pour 20 cm ³ du mélange				
Acétique.	11.1	18.6	3.5	6.6
Lactique.	9.4	17.1	1.85	4.95
Tartrique	10.15	17.7	2.55	5.5

Conclusion. — Ainsi donc, comme le prévoit la théorie, l'addi-

tion d'une solution acide à une solution de phosphate monosodique ou de phosphate disodique donne au dosage à la soude décimale et en présence de la phtaléine du phénol la somme des résultats que l'on obtiendrait si l'on avait titré séparément les deux solutions par ce procédé. Quant à la méthode Maly-Denigès elle fournit l'acidité de la solution de phosphate évaluée seule par ce procédé augmentée de l'acidité de la solution acide qui lui est adjointe et qui serait dosée à la soude décimale et en présence de la phtaléine du phénol.

La pratique concorde donc avec la théorie que nous avons émise au début de cette étude critique. Nous allons examiner s'il en est de même avec l'urine.

B. — Deuxième expérience.

DOSAGE DE L'ACIDITÉ DE LIQUIDES URINAIRES.

Nous avons comparé l'acidité apparente d'un certain nombre d'urines normales prises à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit à l'acidité absolue de ces mêmes urines :

1° 25 cm³ d'urine normale ont été placés dans un vase d'Erlenmayer et additionnés de 25 cm³ d'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. Le dosage de l'acidité a été évalué au moyen d'une solution décimale de soude avec comme terme indicateur deux gouttes d'une solution alcoolique de phénol phtaléine à 2 %.

2° L'acidité absolue a été dosée au procédé Maly-Denigès dans un ballon gradué de 100 cm³ avec les proportions suivantes :

Urine	20 cm ³ .
Solution décimale de soude	20 cm ³ .
Solution de chlorure de baryum à 10 %	10 cm ³ .
Solution décimale d'acide sulfurique	10 cm ³ .

Voici les résultats obtenus :

Urines n°	Dosage à la phtaléine (*).	Procédé Maly-Denigès.	Différence entre les 2 procédés.
—	—	—	—
(Acidité exprimée en $\text{PO}^4 \text{H}^3$ et par litre d'urine).			
1	0.440	1.711	1.271
2	0.717	1.695	0.978
3	0.929	1.825	0.896
4	0.831	2.053	1.222
5	0.472	1.271	0.799
6	0.537	1.956	1.419
7	0.456	1.336	0.880

Conclusion. — Le procédé Maly-Denigès donne naturellement un excès d'acidité sur le procédé à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol. *Mais quelle devrait être la limite de cet excès d'acidité ?* Il est facile de la calculer par un simple dosage des phosphates que nous avons effectué sur les urines précédentes et dont nous avons déduit l'acidité phosphatique (**):

Urines n°	Dosage des phosphates exprimés en P^2O^5 et par litre d'urine.	Acidité phosphatique exprimée en $\text{PO}^4 \text{H}^3$ et par litre d'urine.
—	—	—
1	1.150	0.528
2	1.190	0.546
3	1.25	0.574
4	2.020	0.928
5	0.740	0.340
6	0.62	0.284
7	0.560	0.257

Urine n° 1. — L'acidité phosphatique calculée est représentée par 0.528 alors que le dosage à la phtaléine ne donne que 0.440. Comme les phosphates monosodiques sont seuls évalués par le titrage à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol il faut admettre nécessairement que $0.528 - 0.440 = 0.088$ représente l'acidité apportée par les phosphates disodiques. Il ne

(*) Il s'agit du titrage effectué après les corrections indiquées au chapitre IX, p. 99 et 100.

(**) Nous expliquons, p. 104, chapitre IX de cette thèse, ce que l'on entend par ce terme.

peut pas en être autrement. Or si l'urine renferme des phosphates disodiques elle ne peut pas contenir d'acides libres qui auraient forcément réagi sur les phosphates disodiques pour les transformer en phosphates monosodiques. 0.440 représente donc bien l'acidité des phosphates monosodiques. Le procédé Maly-Denigès devrait donc donner 2 fois ce chiffre soit :

$$0.440 \times 2 = 0.880$$

plus l'acidité des phosphates disodiques égale à 0.088. D'où :

$$0.880 + 0.088 = 0.968 (*)$$

Or il donne : 1.711.

L'excès d'acidité est donc de :

$$1.711 - 0.968 = 0.743$$

Urine n° 2. — L'acidité phosphatique calculée est représentée par 0.546 alors que le dosage à la phtalcéine donne 0.717. Cette urine ne peut donc pas renfermer de phosphates disodiques mais des acides libres dont l'acidité est égale à :

$$0.717 - 0.546 = 0.171$$

et 0.546 est l'acidité apportée par les phosphates monosodiques. Le procédé Maly-Denigès devrait donc donner 2 fois ce dernier chiffre, soit :

$$0.546 \times 2 = 1.092$$

plus l'acidité imputable aux autres acides libres. D'où :

$$1.092 + 0.171 = 1.263 (**)$$

or il donne : 1.695.

L'excès d'acidité est donc de :

$$1.695 - 1.263 = 0.432,$$

et ainsi de suite pour les urines qui suivent, qui donnent *un excès réel d'acidité de :*

(*) Nous verrons précisément dans les chapitres qui suivent que la méthode Jégou fournit ces résultats.

(**) Nous verrons également dans les chapitres suivants que la méthode Jégou fournit ces résultats.

Urine n° 3.	0.322
Urine n° 4.	0.294
Urine n° 5.	0.195
Urine n° 6.	0.135
Urine n° 7.	0.623

ce que nous résumons dans le tableau suivant :

Urines n°	Dosage à la phtaleïne.	Dosage des phosphates.	Acidité phosphatique	Acidité absolue calculée.	Acidité absolue fournie par le procédé Maly-Denigès.	Différence.
—	—	—	—	—	—	—
(L'acidité est exprimée en PO^4H^3 et par litre d'urine. — Les phosphates sont exprimés en P^2O^5 et par litre d'urine).						
1	0.440	1.150	0.528	0.968	1.711	0.743
2	0.717	1.190	0.546	1.263	1.695	0.432
3	0.929	1.250	0.574	1.503	1.825	0.322
4	0.831	2.020	0.928	1.759	2.053	0.294
5	0.472	0.740	0.340	1.076	1.271	0.195
6	0.537	0.620	0.284	0.821	1.956	0.135
7	0.456	0.560	0.257	0.713	1.336	0.623

C. — Troisième expérience.

RECHERCHE DE L'EXCÈS RÉEL D'ACIDITÉ.

A quoi donc peut être attribué cet excès anormal d'acidité qui se manifeste seulement lorsqu'il s'agit du dosage du liquide urinaire ?

L'erreur ne pouvait pas provenir de nos solutions d'acide sulfurique ou de soude décinormale rigoureusement pures et qui coïncidaient parfaitement en volumes. Nous ne pouvions pas incriminer non plus l'eau distillée dont nous nous servions (préala- blement bouillie et mise par un dispositif spécial à l'abri du con- tact de l'air) ni la solution de chlorure de baryum à 10 % qui était absolument neutre. L'idée nous est venue qu'elle pourrait bien être imputable à l'acide carbonique libre contenu dans le liquide urinaire et pour vérifier cette hypothèse nous avons effec- tué les expériences suivantes :

1° Nous avons pris 25 cm³ d'urine normale dilués d'un même volume d'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique et

nous en avons évalué l'acidité à l'aide de la soude décinormale et en présence de la phtaléine du phénol ;

2^o Nous avons effectué sur 20 cm³ de cette même urine le procédé Maly-Denigès d'abord par le *modus faciendi* ordinaire, puis dans une seconde expérimentation en soufflant une dizaine de minutes avec un chalumeau de verre dans le mélange contenu dans le flacon gradué de 100 cm³ et renfermant avant la filtration : l'urine examinée, la solution décinormale de soude et la liqueur barytique à 10 %.

Nous comparons les résultats obtenus dans le tableau suivant :

Urines n ^o	Dosage à la phtaléine	Procédé Maly-Denigès normal.	Procédé Maly-Denigès avec excès de CO ² .	Différence entre les 2 Maly-Denigès.
—	—	—	—	—
(L'acidité est exprimée en PO ⁴ H ³ et par litre d'urine)				
1	0.612	1.494	1.762	0.268
2	1.960	3.185	3.430	0.245
3	0.490	1.911	2.082	0.171

expériences concluantes qui montrent bien que cet excès d'acidité fourni par le procédé Maly-Denigès sur la méthode à la soude décinormale en présence de la phtaléine du phénol provient de l'acide carbonique contenu dans le liquide urinaire et qui peut normalement être introduit aussi par l'air atmosphérique ou l'eau d'une liqueur quelconque employée dans ce procédé. Préparons en effet trois autres solutions des acides que nous avons primitivement utilisés (acide acétique, acide lactique et acide tartrique) à 1 pour 500 comme précédemment mais avec de l'eau ordinaire au lieu d'eau distillée bouillie et privée d'acide carbonique. Le dosage de ces trois nouvelles solutions au procédé Maly-Denigès nous donne :

Acides	Résultat en cm ³ de NaOH N/10 pour 10 cm ³ de la solution	Résultat primitif (Voir plus haut)
—	—	—
Acétique. . . .	4.75	3.55
Lactique. . . .	4.4	1.95
Tartrique	3.2	2.6

Mais en plus de cette erreur apportée par l'acide carbonique de l'air et de l'eau il peut arriver et il doit même souvent arriver dans la pratique qu'une solution décimormale de soude faite avec une soude rigoureusement pure se carbonate au bout de quelque temps, bien que concordant toujours en volumes avec une solution décimormale d'acide sulfurique, et apporte les mêmes perturbations dans le procédé Maly-Denigès. En effet en présence de la solution de chlorure de baryum une partie de cette soude carbonatée passera à l'état de carbonate de baryte et amènera naturellement un excès d'acidité dans le dosage du liquide urinaire envisagé. Nous avons donc laissé débouchée quelques jours notre solution de soude décimormale et après nous être assuré au moyen du chlorure de baryum qu'elle contenait du carbonate de soude nous avons effectué les expériences suivantes :

1^o 10 cm³ de solution décimormale d'acide sulfurique ont été dosés à l'aide de la solution de soude carbonatée en présence de la phtaléine du phénol :

Résultat obtenu : 10 cm³ de NaOH N/10 pour 10 cm³ de la solution d'acide sulfurique décimormale ;

2^o 10 cm³ de solution décimormale d'acide sulfurique ont été dosés au procédé Maly-Denigès d'abord sans addition de la solution de chlorure de baryum à 10 % puis avec addition de cette solution, et toujours à l'aide de la solution de soude carbonatée.

Résultat obtenu :

Sans addition de la solution de chlorure de baryum à 10 % : 10 cm³ de NaOH N/10 égalent 10 cm³ de la solution décimormale d'acide sulfurique ;

Avec addition de la solution de chlorure de baryum à 10 % : 11 cm³ 35 de NaOH N/10 égalent 10 cm³ de la solution décimormale d'acide sulfurique ;

3^o Enfin, à l'aide de notre solution décimormale de soude carbonatée, nous avons repris nos expérimentations du début de cette étude critique sur les solutions primitives de phosphate monosodique, de phosphate disodique et d'acides envisagés.

I. — DOSAGE DE LA SOLUTION DE PHOSPHATE MONOSODIQUE
ET DE PHOSPHATE DISODIQUE.

	Dosage à la soude décimormale légèrement carbonatée en présence de la phtaléine du phénol.		Dosage au procédé Maly- Denigès à la soude légèrement carbonatée.	
Nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 pour 10 cm ³ de chaque solution.				
	Résultat obtenu.	Résultat primitif.	Résultat obtenu.	Résultat primitif.
Phosphate monosodique.	7.6	7.6	16.15	15.2
Phosphate disodique. . .	0.1	0.1	4.45	3.15

II. — DOSAGE DES SOLUTIONS ACIDES.

	Procédé à la soude décimormale légèrement carbonatée en présence de la phthaléine du phénol.		Procédé Maly-Denigès à la soude légèrement carbonatée.	
Nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 pour 10 cm ³ de la solution.				
	Résultat obtenu.	Résultat primitif.	Résultat obtenu.	Résultat primitif.
Acide acétique.	3.55	3.55	4.35	3.55
Acide lactique.	1.95	1.95	3.15	1.95
Acide tartrique	2.6	2.6	3.05	2.6

III. — DOSAGE D'UN MÉLANGE DE PHOSPHATE MONOSODIQUE
OU DE PHOSPHATE DISODIQUE ADDITIONNÉ D'ACIDES :

	Procédé à la soude décimormale légèrement carbonatée en présence de la phthaléine du phénol.		Procédé Maly-Denigès à la soude légèrement carbonatée.	
Nombre de centimètres cubes de NaOH N/10 pour 20 cm³ du mélange.				
A. Phosphate monosodique				
Acides	Résultat obtenu.	Résultat primitif.	Résultat obtenu.	Résultat primitif.
Acétique	11.1	11.1	20.4	18.6
Lactique	9.3	9.4	19.2	17.1
Tartrique	10	10.15	18.9	17.7

B. — Phosphate disodique

Acides. —	Résultat obtenu. —	Résultat primitif. —	Résultat obtenu. —	Résultat primitif. —
Acétique	3.4	3.5	8.7	6.6
Lactique	1.85	1.85	7.45	4.95
Tartrique	2.45	2.55	7.45	5.5

D. — Conclusions générales

Nous croyons donc le procédé Maly-Denigès capable de déceler théoriquement l'acidité absolue de l'urine ; mais il porte en lui une cause d'erreur qui est loin d'être négligeable. En effet la solution de soude décinormale qu'il nécessite quoique provenant de produits chimiquement purs ne tarde pas à se carbonater quelles que soient les précautions que l'on prenne difficilement réalisables dans les laboratoires et à plus forte raison dans les officines. Alors en présence de la solution de chlorure de baryum à 10 % une partie de cette soude carbonatée, concordant toujours rigoureusement en volumes avec la solution décinormale d'acide sulfurique et qui nous paraît donc pratiquement juste, passe à l'état de carbonate de baryte et amène naturellement une erreur en plus dans le dosage final de l'acidité du liquide envisagé. Il en est de même si l'urine à examiner ou une liqueur quelconque servant au titrage de l'acidité de cette urine par ce procédé (eau distillée, etc.) contient de l'acide carbonique libre, ce qui arrive presque toujours.

Il est évident que le titrage des acides autres que ceux du liquide urinaire par ce procédé tombe sous le coup des critiques que nous venons de formuler ainsi que les méthodes que nous avons précédemment étudiées et qui en découlent : celles de Denigès, de Lepierre, d'Astruc et de Spindler.

CHAPITRE VIII

Etude du procédé Jégou

Nous allons étudier maintenant le procédé Jégou de dosage de l'acidité absolue de l'urine.

Détermination de l'acidité urinaire. — La méthode de Jégou est basée sur la propriété que possède l'acide phosphorique de former un phosphate ammoniaco-magnésien de formule $\text{PO}^4\text{AzH}^4\text{Mg} + 6 \text{H}^2\text{O}$ insoluble dans l'eau ammoniacale. On ajoute à un volume déterminé d'urine de la mixture magnésienne (dont nous indiquons plus loin la composition) et de l'ammoniaque en solution titrée. Il se forme un précipité de phosphate ammoniaco-magnésien, les radicaux phosphatiques urinaires sont remplacés par du magnésium et de l'ammonium et une quantité équivalente d'acide chlorhydrique est mise en liberté. On dose l'excès de la quantité d'ammoniaque en solution titrée employée qui n'a pas réagi et on en déduit l'acidité de l'urine examinée.

Technique de l'opération (64). — Les réactifs nécessaires sont :

1^o Une solution d'ammoniaque titrée au $\frac{1}{4}$ d'équivalent par litre (N/4) ;

2^o Une solution d'acide chlorhydrique titrée au $\frac{1}{4}$ d'équivalent par litre (N/4) ;

3^o Une solution magnésienne renfermant :

Chlorure de magnésium.	12 grammes,
Chlorhydrate d'ammoniaque	17 grammes,
Eau distillée.	q. s. pour 100 cm ³ ;

4^o De la teinture de tournesol.

Mode opératoire. — On met dans une fiole de 100 cm³ jaugée à un trait et bouchée 25 cm³ d'urine et 10 cm³ de solution magnésienne puis 20 cm³ d'ammoniaque N/4. On complète les 100 cm³ avec de l'eau distillée, on agite vivement pendant quelques instants et on jette sur un filtre plat dès que le liquide surnageant le précipité est clarifié ce qui demande 5 à 10 minutes.

On prélève 80 cm³ du liquide clair et peu coloré sur lesquels on dose l'ammoniaque en excès au moyen de l'acide chlorhydrique N/4 en prenant la solution de tournesol comme indicateur.

La formule $(16 - n) \times 12,5 = A$, dans laquelle n représente le volume en centimètres cubes d'acide employé, fait connaître l'acidité par litre exprimée en liqueur normale.

En effet 100 cm³ de liqueur contenant 25 cm³ d'urine et 20 cm³ d'ammoniaque N/4, 80 cm³ contiennent :

$$\frac{25 \times 80}{100} = 20 \text{ cm}^3 \text{ d'urine}$$

et

$$\frac{20 \times 80}{100} = 16 \text{ cm}^3 \text{ d'ammoniaque N/4}$$

16 — n exprime en liqueur N/4 l'acidité de 20 cm³.

Connaissant l'acidité de 20 cm³ d'urine on a celle du litre par l'expression :

$$\frac{(16 - n) \times 1000}{20}$$

Elle est exprimée en liqueur N/4. Pour convertir en liqueur N il suffit de diviser par 4. La formule devient :

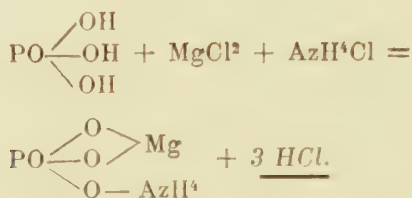
$$\frac{(16 - n) \times 1000}{20 \times 4} = (16 - n) 12,5 = A \text{ en liqueur N}$$

La coloration peut être assez intense pour masquer le virage même lorsque l'urine est diluée au 1/4. Il faut alors augmenter davantage la dilution et avoir recours au procédé à la touche.

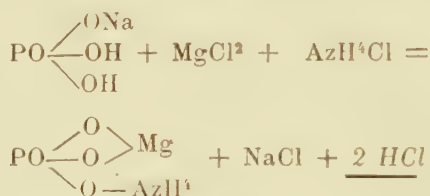
Etude théorique du procédé. — Dans une fiole de 100 cm³ jaugée à un trait et bouchée nous mettons 25 cm³ d'urine et 10 cm³ de solution magnésienne puis 20 cm³ d'ammoniaque N/4. Sous l'influence de ces solutions les phosphates urinaires passent

à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien insoluble selon les réactions suivantes. En partant de l'acide phosphorique nous écrivons :

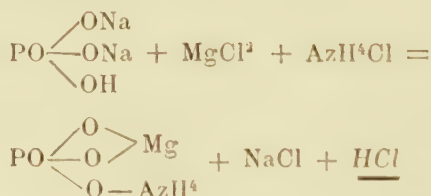
1^o Pour Po^4H^3 :



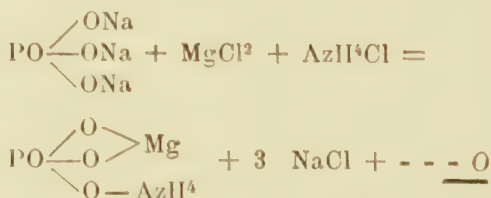
2^o Pour le phosphate monométallique (en supposant qu'il s'agisse du phosphate acide de soude) :



3^o Pour le phosphate dimétallique (en supposant qu'il s'agisse du phosphate disodique) :



4^o Pour le phosphate trimétallique (en supposant qu'il s'agisse du phosphate trisodique) :



De même les carbonates et les urates sont transformés en sels

correspondants d'ammoniaque et de magnésie : ce qui a pour effet comme on le voit de remplacer les radicaux acides de l'urine par un nombre équivalent d'hydrogènes chlorhydriques :

- 3 HCl se substituent aux 3 OH de PO^4H^3 ,
 - 2 HCl se substituent aux 2 OH de PO^4NaH^2 ,
 - 1 HCl se substitue au radical OH de $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$,
- PO^4Na^3 donne 3 NaCl.

Nous complétons les 100 cm³ avec de l'eau distillée. Nous agitons vivement pendant quelques instants et nous jetons sur un filtre plat dès que le liquide surnageant le précipité est clarifié, ce qui demande cinq à dix minutes.

Nous prélevons 80 cm³ du liquide clair et peu coloré qui renferme du chlorure d'ammonium, du chlorure de sodium plus un excès de la liqueur N/4 d'ammoniaque sur laquelle l'acide chlorhydrique représentant la valeur absolue des radicaux acides de l'urine n'a pas réagi et nous y dosons cette ammoniaque en excès au moyen de l'acide chlorhydrique N/4 en présence de la solution de tournesol comme indicateur.

Ainsi évitons-nous les erreurs dues aux phosphates terreux et à la réaction amphotère du liquide urinaire.

Critique générale.

Il semble, théoriquement tout au moins, que cette méthode parvienne au but qu'elle se propose, c'est-à-dire déceler tous les radicaux acides de l'urine, ce que ne peut faire le simple dosage acidimétrique en présence du tournesol ou de la phtaléine du phénol.

Les chimistes se sont demandés pourtant si le repos de dix minutes, prescrit dans le mode opératoire, était suffisant pour assurer la précipitation de la totalité de l'acide phosphorique. Sachant que la solubilité du phosphate ammoniaco-magnésien dans l'eau distillée est de 0 gr. 05 par litre, qu'il est moins soluble dans l'eau ammoniacale (quoique le chlorhydrate d'ammoniaque augmente un peu cette solubilité, mais que l'excès de magnésie la retarde au contraire, et même en présence du sel ammoniac)

on admet finalement, et Jégou le reconnaît lui-même, qu'il entre 0.5 de phosphates en solution dans 400 cm³ d'eau, « erreur de l'ordre des erreurs individuelles d'observation et qui n'est pas facilement appréciable ». L'auteur a cherché à l'évaluer :

1^o *Sur le phosphate acide de soude.* — Il exécuta dans ce but, à l'aide de sa méthode, des dosages sur des solutions de phosphate acide de soude de titre connu contenant de 2 à 4 grammes d'acide phosphorique par litre. Il a toujours trouvé le titre théorique. L'erreur est donc nulle pour le phosphate acide de soude ;

2^o *Sur le phosphate de chaux.* — Il y avait lieu de craindre la production de superphosphates étudiés par Blarez et par Berthelot. Mais le phosphate tricalcique se dissolvant en certaines proportions dans le chlorure de sodium et dans le chlorhydrate d'ammoniaque, l'acide phosphorique doit se combiner de préférence à la magnésie ammoniacale pour donner un composé moins soluble, et la production de phosphates basiques est théoriquement peu probable. Jégou a du reste dosé l'acidité de mélanges artificiels composés de phosphates acides de soude et de chlorure de calcium, ce dernier sel s'y trouvant en proportion de beaucoup plus considérable que la quantité de chaux contenue normalement dans l'urine : l'acidité trouvée a toujours été égale à l'acidité calculée. « Les résultats du dosage de l'acide phosphorique ne sont donc pas troublés par la chaux, lors même qu'elle existe en proportion cinq fois plus grande que dans les urines normales et dans le rapport de 1/2 à l'acide phosphorique ».

L'auteur étudia ensuite l'action de la solution ammoniaco-magnésienne :

1^o *Sur les oxalates et sur les hippurates.* — Ces sels ne peuvent influencer le dosage puisqu'ils sont remplacés suivant leur degré de saturation par des chlorures inactifs ou de l'acide chlorhydrique qui agissent sur le tournesol comme les acides oxalique et hippurique.

2^o *Sur les urates et sur les carbonates.* — Les urates et les carbonates mono ou bimétalliques à supposer qu'ils restent en

totalité ou en partie sur le filtre seraient remplacés par des chlorures neutres ou de l'acide chlorhydrique qui rougirait le tournesol alors que les bicarbonates le bleussent et que les urates monométalliques n'ont qu'une acidité théorique à l'égard de cet indicateur: ce qui occasionnerait une cause d'erreur. Mais le carbonate de magnésie, grâce aux sels ammoniacaux, est soluble dans l'eau et le carbonate de chaux récemment précipité se dissout dans une solution de chlorhydrate d'ammoniaque. Cette solubilité a pourtant une limite déterminée expérimentalement sur des liquides contenant du chlorure de calcium, du bicarbonate de potasse en excès, de la solution magnésienne et de l'ammoniaque N/4. Elle va de dix minutes à une demi-heure de repos. Passé ce temps le carbonate de calcium reste sur le filtre s'il appartient à une urine contenant moins de 1 gramme 30 à 2 grammes de chaux par litre suivant qu'on emploie 10 ou 15 cm³ de solution magnésienne.

Il en est de même pour les urates de chaux, d'ammoniaque et de magnésie. Le dosage d'un liquide au procédé Jégou renfermant du chlorure de calcium et 2 grammes d'acide urique à l'état d'urate de potasse reste limpide pendant une demi-heure à deux heures si l'on emploie 10 cm³ seulement de la liqueur magnésienne mais il se trouble avec plus de 15 cm³.

La chaux doit donc atteindre pour que le procédé Jégou ne soit pas contrarié par les éléments que nous venons d'envisager 1 gramme 30 à 2 grammes suivant le volume de la solution magnésienne qui ne doit jamais dépasser 15 cm³. Or 1 gramme 30 à 2 grammes de chaux correspondent à 10 grammes 40 et 16 grammes d'acide phosphorique (le rapport de la chaux à l'acide phosphorique allant de 1/8 à 1/10 dans les urines) quantité qui ne se rencontre jamais dans le liquide urinaire. Jégou a même calculé les proportions de calcium que nécessiterait sa méthode pour des urines anormales, allant jusqu'à faire l'hypothèse que tout l'acide phosphorique puisse quelquefois se trouver à l'état de phosphate monocalcique. Il indique en général de prendre 10 cm³ de liqueur magnésienne pour une urine contenant plus de 3 grammes 5 d'acide phosphorique. Si cette urine en

contient plus de 5 grammes 5 ou si elle renferme plus de 2 grammes d'acide urique il convient de la dédoubler avec de l'eau distillée avant de faire le dosage de l'acidité. En conséquence les résultats seront multipliés par 2. Si le malade ingère des sels de chaux on commence par traiter son urine (50 cm³) par 10 cm³ de solution de sulfate de soude au 1/5. Il se forme un précipité de sulfate de chaux. On filtre. On prélève 30 cm³ du filtrat représentant 25 cm³ d'urine et on continue l'opération comme il a été dit ci-dessus.

Acidité réelle. — Ainsi, dit Jégou, avec ma méthode on a l'acidité absolue de l'urine comme avec le chlorure de baryum dans laquelle on fait intervenir l'acide phosphorique comme tribasique. Si on désire se conformer aux usages habituels de l'urologie en ne tenant compte que de la première valence acide de PO³H³ il reste à faire une correction. Pour cela on commence par doser l'acide phosphorique avec l'azotate d'urane : soit P son poids par litre exprimé en grammes. On met 25 cm³ d'urine dans une fiole jaugée de 100 cm³ et 10 ou 15 cm³ de solution magnésienne suivant que P est plus grand (>) ou plus petit (<) que 3 gr. 5. On introduit 20 cm³ d'ammoniaque N/4 et de l'eau distillée pour compléter le volume de 100 cm³. La fiole bouchée est agitée vivement. On filtre après 5 ou 10 minutes de repos pour recueillir 80 cm³ de liquide peu coloré (dans la grande majorité des cas) sur lesquels l'acidité est dosée par reste au moyen de HCl N/4 et en présence de 10 à 15 gouttes de solution de tournesol.

Sachant qu'une molécule-gramme de P²O⁵ (poids 142) égale deux molécules de PO³H³ et que l'acidité absolue de deux molécules de PO³H³ est saturée par 6000 cm³ de soude N, P grammes de P²O⁵ correspondront donc à :

$$\frac{P \times 6000}{142}$$

de soude N pour trois valences saturées et à trois fois moins pour une valence soit à :

$$\frac{P \times 6000}{3 \times 142} = P \times 14, 1.$$

De cette formule on déduit ce que Jégou appelle *l'acidité réelle* a , « c'est-à-dire celle qui serait obtenue par le tournesol (*) en suivant les anciennes méthodes si nous n'avions la réaction amphotère et la précipitation irrégulière des phosphates :

$$a = (16 - n) 12,5 - P \times 14.1.$$

En résumé, le procédé Jégou évalue :

1° *L'Acidité absolue* A , qui correspond aux phosphates monométalliques considérés comme bibasiques et égale d'après l'auteur à l'acidité absolue fournie par le procédé Maly-Denigès ;

2° *L'Acidité réelle* a , qui serait donnée par la phthaléine en suivant les procédés anciens si l'on n'avait la réaction amphotère et la précipitation irrégulière des phosphates.

Les expériences que nous avons faites et que nous exposerons plus loin prouveront suffisamment l'exactitude du procédé Jégou. Mais déjà nous pouvons dire que cette méthode offre sur celle de Maly-Denigès l'avantage de ne pas être influencée par les bicarbonates et l'acide carbonique ni par la présence des sels de calcium et de magnésie contenus dans le liquide urinaire. C'est donc celle à laquelle nous donnerions la préférence si nous n'avions pas à proposer nous-mêmes un procédé uroacidimétrique plus simple, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

(*) Nous citons sans les modifier les paroles de Jégou, mais nous ferons remarquer que c'est en présence de la phthaléine du phénol et non du tournesol qui vire au bleu en présence d'une solution de phosphate monosodique même avant que le premier OH soit complètement saturé, que l'acidité réelle telle qu'il la définit serait donnée par sa méthode.

CHAPITRE IX

Détermination de l'acidité urinaire

Les méthodes de Maly-Denigès et de Jégou avaient pour but, comme nous l'avons démontré, de déterminer *l'acidité absolue* de l'urine. Mais qu'est-ce en somme que cette acidité absolue ? C'est une acidité purement théorique, de la même nature que celle du bicarbonate de soude et qui, au point de vue des réactions biochimiques, ne devrait pas entrer en ligne de compte. Jégou du moins la considère comme telle et nous sommes de son avis. Pour lui l'acidité réelle des urines est la seule intéressante à connaître et la détermination de l'acidité absolue n'est qu'un moyen détourné d'obtenir cette acidité réelle avec plus de précision. Or, en est-il bien ainsi ? *Et le titrage direct de l'acidité réelle par la phtaléine ne peut-il pas, en prenant certaines précautions, offrir autant de garanties que le dosage de l'acidité absolue par la méthode de Jégou ?*

Le premier reproche qu'on adresse à l'emploi de la phtaléine comme indicateur, c'est le retard apporté au virage par les sels ammoniacaux de l'urine par suite de la formation d'imidophtaléine incolore. Les résultats sont donc entachés d'erreur par excès ; mais il est facile de déterminer la grandeur de la correction à effectuer en suivant les indications de Ronchèse, comme nous le verrons tout à l'heure.

De plus, les observations de Cazeneuve, de Lépinois, de Jégou ont montré que la présence des sels de chaux apportait une perturbation dans le dosage direct des phosphates en présence

de phtaléine, probablement par suite de la réaction suivante :



c'est-à-dire que dans un titrage direct du phosphate monosodique seul, en présence de phtaléine, un seul H serait compté comme acidité, tandis qu'en présence d'un sel de chaux soluble, on en compterait deux (sous forme d'HCl). Mais cette réaction qui serait totale si on avait un grand excès de sel de calcium par rapport au phosphate monosodique — et alors on retomberait dans le cas du dosage de l'acidité absolue par le procédé Astruc — n'est que partielle et l'augmentation d'acidité croît avec la quantité de chaux contenue dans l'urine, tout en ne lui étant pas proportionnelle.

Lépinos a proposé d'éliminer la chaux au moyen de l'oxalate de potasse pour supprimer cette cause d'erreur ; mais cette correction est-elle légitime quand on se propose d'évaluer l'acidité *réelle* d'une urine, c'est-à-dire l'acidité telle qu'elle se présente à nos indicateurs et non telle qu'elle devrait être ?

La question revient toujours à ceci : devons-nous compter comme acides les H basiques des phosphates bimétalliques ?

Si oui, l'acidité urinaire n'a plus de signification, puisque nous serions obligés de considérer comme acide une urine qui ne contiendrait que du phosphate disodique et même saturée de bicarbonate de soude.

Si au contraire, et c'est notre avis, nous ne comptons comme acides que les sels qui réagissent encore sur la phtaléine, nous devrions ne pas considérer comme une perturbation l'augmentation d'acidité apportée par la chaux, mais la faire entrer en ligne de compte, puisque dans un liquide renfermant à la fois du phosphate monosodique et un sel soluble de calcium, nous trouverons non seulement les H basiques de la deuxième valence de PO_4II^3 , mais aussi à l'état d'HCl, des H basiques provenant de la troisième valence.

Mais nous avons un autre but, celui d'évaluer dans une urine non seulement l'acidité réelle mais accessoirement l'acidité absolue, et de faire le départ entre l'acidité phosphatique et l'acidité orga-

nique. Et comme les sels de calcium apportent avec eux une perturbation dans la détermination de l'acidité, sans qu'il soit possible de décider à quel équilibre chimique elle correspond, il est préférable de se débarrasser de la chaux, ce qui ramène le titrage à celui d'un mélange de phosphate monoalcalin et d'acide organique libre (*).

Quant à la gêne qui résulte de la coloration parfois foncée de l'urine, elle se fait sentir aussi bien dans le procédé de Jégou; on peut toujours l'atténuer en diluant l'urine. L'avantage de la phthaléine, comme indicateur, c'est de ne pas donner de teintes intermédiaires si embarrassantes pour apprécier la fin du virage. L'addition de la moindre trace de rose à la teinte d'un jaune plus ou moins foncé de l'urine est immédiatement saisie par un œil un peu exercé, si on a soin de se placer en belle lumière, sur un fond blanc et surtout, si on opère par comparaison avec la même urine amenée à la même dilution et placée dans un vase identique. Dans ces conditions et avec un peu d'habitude on arrive à effectuer des dosages d'une très grande exactitude.

Il est quelquefois avantageux d'opérer par reste, comme l'a conseillé Lépinois, c'est-à-dire d'ajouter à un volume déterminé d'urine un excès de soude décimale, en présence de phthaléine, et de verser ensuite un acide décimal jusqu'à décoloration; celle-ci est aussi facile — et pour certains opérateurs — plus facile à saisir que l'apparition de la teinte rose.

L'avantage de cette dernière technique est d'éviter l'inconvénient d'apprécier la fin de la réaction au milieu du trouble résultant de la précipitation des phosphates terreux qui se produit quand on approche de la neutralité. Ici, le trouble s'atténue au fur et à mesure qu'on verse l'acide et la décoloration s'observe dans un liquide parfaitement limpide.

(*) Nous ne nous occuperons pas des sels de magnésie dont la présence dans l'urine n'apporte aucune perturbation dans le dosage de son acidité. Cette affirmation découle des expériences qui vont suivre.

Correction de l'erreur due aux sels ammoniacaux

Nous avons dit que les sels ammoniacaux retardaient l'apparition de la teinte rose finale dans le titrage à la phtaléine ; Ronchèse a montré que la quantité d'alcali qu'il faut verser en trop est proportionnelle à la quantité d'ammoniaque existant dans la liqueur. Or, rien n'est plus facile que de doser cette ammoniaque par le procédé même de Ronchèse (65) et par là de déterminer la valeur de la correction à effectuer.

Il suffit, après le premier titrage, de verser dans la prise d'essai un excès de formol bien neutre et de titrer à nouveau l'acidité qui a pris naissance par suite de la réaction des sels ammoniacaux sur l'aldéhyde formique. Le nombre de centimètres cubes de soude décinormale versés dans ce nouveau dosage, divisé par 3, donnera le nombre de dixièmes de centimètres cubes qu'il faudra retrancher du titrage primitif.

Soit une urine dont 20 cm³ ont demandé 8 cm³, 2 de soude N/10 pour être neutralisée; on ajoute 40 cm³ de formol au 1/2 préalablement neutralisé, et on recommence le titrage : soit 19 cm³, 5 le nombre de centimètres cubes de soude versée, $\frac{19,5}{3} = 6,5$. Il faudra donc retrancher 0 cm³, 65 de 8 cm³, 2 pour corriger le retard causé par les sels ammoniacaux, soit :

$$8 \text{ cm}^3, 2 - 0 \text{ cm}^3, 65 = 7 \text{ cm}^3, 55.$$

Comme ce titrage au formol permet en même temps d'évaluer le chiffre de l'ammoniaque urinaire et qu'il est intéressant de le déterminer dans une analyse un peu sérieuse (*), on voit que cette correction n'apporte avec elle aucun surcroît de travail.

Pour vérifier sa valeur, nous avons opéré sur une solution de phosphate monosodique dont 20 cm³ avaient demandé 5 cm³, 1 de

(*) Non seulement pour en connaître le taux, mais encore pour annuler la cause d'erreur que les sels ammoniacaux engendrent dans le dosage de l'urée par l'hypobromite de soude, surtout lorsqu'il s'agit de déterminer le rapport azotrique.

soude N/10 pour être neutralisés à la phthaléine. La même prise d'essai, additionnée de 0,050 de chlorhydrate d'ammoniaque, a nécessité $5\text{ cm}^3, 4$ de soude. Pour le titrage, après addition de formol, il a fallu employer $9\text{ cm}^3, 3$ de soude; la correction est donc sensiblement de $0\text{ cm}^3, 3$ à retrancher de $5\text{ cm}^3, 4$, soit $5\text{ cm}^3, 1$.

La correction proposée par Ronchèse est donc exacte.

Décalcification.

Lépinos (*), avons-nous vu, avait proposé dans ce but d'ajouter à l'urine une solution d'oxalate de potasse additionnée d'acide acétique à un titre connu dont il était tenu compte dans le dosage final. L'acide acétique est inutile et il est plus simple d'ajouter à l'urine une quantité suffisante d'oxalate de potasse pulvérisé; si on a soin d'employer un filtre suédois demi-dur, le liquide passe parfaitement limpide. Comme la quantité d'oxalate nécessaire est toujours faible, il n'y a pas à craindre que l'augmentation de volume résultant de son addition ait une influence sur les résultats.

Les expériences suivantes vont nous montrer l'exactitude de la méthode :

Nous sommes partis d'une solution de phosphate monosodique renfermant 4 gr. 048 de PO^4NaH^2 par litre, et dont 20 cm^3 exigeaient à la phthaléine $6\text{ cm}^3, 8$ de soude N/10. Nous l'avons additionné de CaCl^2 représentant une teneur de 2 gr. 80 de CaO par litre (quantité bien supérieure à celle qu'on peut rencontrer dans l'urine) et de chlorhydrate d'ammoniaque correspondant à 0 gr. 500 d' AzH^3 par litre ;

Le titrage à la phthaléine a donné cette fois, $12\text{ cm}^3, 1$;

Après action de l'oxalate de potasse, $7\text{ cm}^3, 0$;

Après addition de formol, il a fallu $6\text{ cm}^3, 1$ de soude N/10, ce qui correspond à une correction de $0\text{ cm}^3, 2$, soit :

$$7\text{ cm}^3, 0 - 0\text{ cm}^3, 2 = 6\text{ cm}^3, 8,$$

c'est-à-dire le chiffre obtenu avec la solution primitive.

Dans une autre expérience, nous avons opéré sur une solution étendue d'acide phosphorique renfermant 1 gr. 50 de PO^3H^3 par

(*) Voir chapitre IV page 37 (Procédé Lieblein modifié par Lépinos).

litre. Nous l'avons additionné de CaCl_2 , d' AzH_4Cl et de SO_4Mg , dans des proportions telles que la teneur en bases de la solution était, par litre, de 0,858 CaO , 1,160 MgO , et 0,630 AzH_3 .

Le titrage de la solution primitive a donné 6 cm^3 , 30 de NaOH N/10.

Après addition de sels. 8 cm^3 , 05

Après addition de formol, 6 cm^3 , 2 d'où correction : 0 cm^3 , 2

$$6 \text{ cm}^3, 5 - 0 \text{ cm}^3, 2 = 6 \text{ cm}^3, 3.$$

Ici encore nous retombons sur le chiffre obtenu avec la solution primitive.

Par conséquent, si on prend soin de se débarrasser de la chaux par l'oxalate de potasse et si on tient compte de la correction due à l'ammoniaque, le dosage de l'acidité réelle à la phtaléine présente suffisamment d'exactitude pour être adopté dans la pratique courante. Nous allons voir, en outre, qu'en le faisant suivre d'un dosage de P_2O_5 par les méthodes ordinaires, il permet, tout comme les procédés de Maly-Denigès et de Jégou, de déterminer l'acidité absolue, l'acidité phosphatique et l'acidité organique.



Dans les exemples qui vont suivre nous exprimerons l'acidité en acide phosphorique considéré comme monovalent ($\frac{1}{3} \text{PO}_4\text{H}^3 = 32,6$) parce que la majeure partie de cette acidité est due à l'acide phosphorique, ce qui simplifiera en outre les calculs.

Dans le même but nous exprimerons les phosphates mono et bimétalliques en phosphate mono et disodique, étant bien entendu que nous ne prétendons pas que les phosphates urinaires n'existent qu'à l'état de combinaison sodique.

Technique suivie.

1° On ajoute à 50 cm^3 d'urine 0 gr. 50 d'oxalate de potasse pulvérisé ; on laisse en contact pendant une demi-heure et on filtre sur un filtre suédois demi-dur ;

2° Sur 20 cm^3 du filtrat on détermine l'acidité *réelle* à la phtaléine en se servant de soude N/10, soit directement, soit par

reste, en ayant soin d'opérer par comparaison avec un égal volume d'urine placé dans un vase identique et en s'arrêtant au premier changement de teinte du liquide. On note le nombre n de centimètres cubes versés.

Dans ce but, on porte trois fois 20 cm^3 du filtrat dans trois vases à précipitation chaude en verre de bohème de 100 à 125 cm^3 de capacité environ (échantillons n° I, II, III) et on ajoute, dans chacun, deux gouttes de solution de phénol phtaléine à 2 %. Nous recommandons de prendre des récipients dans lesquels le volume du liquide occupé soit plus en hauteur qu'en largeur.

A l'aide d'une burette graduée en dixièmes de centimètres cubes on verse par cinq gouttes à la fois la solution décimale de soude dans l'échantillon n° I placé préalablement en belle lumière et sur une feuille de papier blanc. Le virage au rose de la phtaléine indique qu'on a atteint sinon dépassé le terme de la réaction. On note le nombre de centimètres cubes de soude décimale employée.

On remplit la burette au zéro de nouvelle liqueur alcaline et on porte sur la feuille de papier blanc les échantillons n° II et III. En versant de la solution décimale de soude dans l'échantillon n° II [le n° III servant de témoin], cinq gouttes à la fois, puis goutte à goutte, quelques dixièmes de centimètres cubes avant d'avoir atteint le chiffre primitivement observé et regardant par réfraction, on saisit avec une netteté parfaite le virage causé à la phtaléine par la dernière goutte de solution décimale alcaline.

Si l'on opère par reste on traite chaque échantillon représentant 20 cm^3 du filtrat par 10 ou 15 cm^3 de solution décimale de soude. On ajoute deux gouttes de solution alcoolique de phénol phtaléine et on dose l'excès d'alcali qui n'a pas réagi à l'aide d'une solution acide décimale ;

3° On ajoute alors au liquide précédent 40 cm^3 de formol du commerce au demi, préalablement neutralisé et on recommence le titrage. Soit n' le nombre de centimètres cubes employés ; $\frac{n'}{3}$ représente le nombre de *dixièmes* de centimètres cubes qu'il faudra retrancher de n pour corriger l'effet des sels ammoniacaux.

Soit N le chiffre ainsi corrigé ; $N \times 0,163 = R$, donne l'acidité réelle exprimée en PO^4H^3 ;

4° Sur 50 cm^3 d'urine primitive on titre P^2O^5 par la méthode à l'urane.

Voici, à titre d'exemple, la valeur de la correction précédente appliquée à quelques urines. Les chiffres représentent le nombre de centimètres cubes nécessaires pour neutraliser 20 cm³ d'urine.

	1	2	3
Urine primitive. . .	6 cm ³ , 2	2 cm ³ , 2	8 cm ³ , 6
Après décalcification.	6 cm ³ , 1	2 cm ³ , 0	8 cm ³ , 2
Correction due à AzH ³	0 cm ³ , 4	0 cm ³ , 15	0 cm ³ , 65
Chiffre corrigé . . .	5 cm ³ , 7	1 cm ³ , 85	7 cm ³ , 55
Différence	0 cm ³ , 5	0 cm ³ , 35	1 cm ³ , 05

Au cours de nos expériences nous avons été amenés à comparer nos résultats avec ceux fournis par la méthode de Jégou. Nous avons suivi strictement la technique de cet auteur sauf pour l'indicateur ; Jégou se servait de teinture de tournesol, nous lui avons préféré le tournesol d'orsine, en nous arrêtant à la teinte finale rouge saumon.

A propos de ce titrage, nous ferons remarquer que les résultats obtenus dans les deux méthodes ne peuvent pas être nécessairement d'une identité absolue, car, dans le titrage direct, nous nous servons d'une liqueur N/10, tandis que dans le procédé Jégou on fait usage d'une liqueur N/4. Ils sont cependant assez rapprochés pour qu'on puisse pratiquement les considérer comme identiques.

Dosage de l'acidité organique et de l'acidité absolue de l'urine (66).

Appelons *acidité phosphatique* l'acidité due aux phosphates de l'urine. Supposons que l'urine ne contienne que du phosphate monosodique ; il se conduira vis-à-vis de la phthaléine comme un acide monovalent et si on appelle p cette acidité exprimée en acide phosphorique considéré comme monobasique, l'acidité absolue sera représentée par $2 p$; c'est celle qui serait déterminée directement par le procédé Jégou.

Mais l'urine peut contenir, à côté du phosphate monosodique, de petites quantités d'acides organiques dont nous représenterons l'acidité par a . Dans ce cas l'acidité déterminée à la phthaléine sera égale à $p + a$, et l'acidité absolue à $2 p + a$.

Connaissant, d'autre part, la teneur de l'urine en acide phosphorique qu'il est d'usage d'exprimer en $1/2 P^{2}O^5$, on peut calculer à combien de phosphate monosodique et par là à quelle acidité p il correspond (*), ce qui permettra d'évaluer l'acidité organique et l'acidité absolue (**).

(*) Sachant qu'une molécule d'anhydride phosphorique $P^{2}O^5 = 142$, d'acide phosphorique $PO^4H^3 = 98$, de phosphate monosodique $PO^4NaH^2 = 120$, de phosphate disodique $PO^4Na^2H = 142$, et qu'une molécule de $P^{2}O^5$ (142) égale 2 molécules de PO^4H^3 (98), nous avons

$$N^{\circ} I \quad \frac{P^{2}O^5}{2} = 71 \quad \frac{PO^4H^3}{3} = 32,6$$

et par conséquent :

$$N^{\circ} II \quad \frac{P^{2}O^5}{2} \times 0,459 = \frac{PO^4H^3}{3}$$

De même pour le phosphate monosodique :

$$N^{\circ} III \quad \frac{P^{2}O^5}{2} \times 1,69 = PO^4NaH^2$$

et pour le phosphate disodique :

$$N^{\circ} IV \quad \frac{P^{2}O^5}{2} \times 2 = PO^4Na^2H$$

d'où :

$$N^{\circ} V \quad \frac{PO^4H^3}{3} \times 3,680 = PO^4NaH^2$$

et :

$$N^{\circ} VI \quad \frac{PO^4H^3}{3} \times 4,356 = PO^4Na^2H$$

calculs qui démontrent que pour déterminer l'acidité phosphatique correspondant à un poids donné de $\frac{P^{2}O^5}{2}$, il suffit de multiplier ce poids par le facteur 0,459 (voir n° II), ce qui revient somme toute à l'équation de Jégou précédemment mentionnée (chapitre VIII, page 95).

Acidité phosphatique : $(P \times 14,1) 0,0326$ ou $P \times 0,459$. Nous rappellerons en outre, à titre de mémoire, que pour transformer en acidité phosphorique l'acidité exprimée en acide sulfurique, il suffit de multiplier cette dernière par le facteur : 0,666. En effet :

$$\frac{SO^4H^2}{2} \times 0,666 = \frac{PO^4H^3}{3} \text{ ou } 49 \times 0,666 = 32,6.$$

(**) C'est l'opération inverse de celle qu'effectuait Jégou pour déduire par le calcul l'acidité réelle de l'acidité absolue déterminée par sa méthode.

En effet, appelons R l'acidité réelle déterminée par titrage direct à la phtaléine; A l'acidité absolue; a l'acidité organique et p l'acidité phosphatique calculée comme il vient d'être dit. On aura :

$$R = p + a, a = R - p \text{ et } A = 2p + a.$$

Appliquons ces données à l'urine.

A. — Soit une urine ayant donné:

Acidité réelle à la phtaléine (*) . . . 0,929 = R

Acide phosphorique (P^2O^5) . . . 1,436 = P

Acidité absolue par le procédé Jégou . 1,589 = A

Si on suppose que tout l'acide phosphorique existe à l'état de phosphate monosodique, le calcul montre que 1 gr. 436 de $P^2O^5 = 2$ gr. 425 de PO^4NaH^2 , ce qui correspond à une acidité phosphatique de 0 gr. 659.

Or, l'acidité dosée à la phtaléine est de 0 gr. 929; l'acidité phosphatique est donc *inférieure* à l'acidité réelle et la différence $R - p$ ou 0 gr. 929 — 0 gr. 659 = 0 gr. 270 représentera l'acidité apportée par les acides organiques; soit a cette acidité, $a = R - p$.

Vérification. — Si l'acidité n'était due qu'aux phosphates, l'acidité absolue serait égale à :

$$2p \text{ ou } 2 \times 0 \text{ gr. } 659 = 1 \text{ gr. } 318$$

Mais nous avons trouvé directement par le procédé Jégou 1 gr. 589. La différence sera imputable aux acides organiques.

$$1 \text{ gr. } 589 - 1 \text{ gr. } 318 = 0 \text{ gr. } 271 = a$$

Ce qui confirme le résultat précédent.

Connaissant ainsi l'acidité organique a et ayant déterminé d'autre part l'acidité réelle R et l'acidité phosphatique p , nous en déduisons l'acidité absolue A, laquelle est égale à $2p + a$, soit ici :

$$2 \times 0,659 + 0,270 = 1 \text{ gr. } 588.$$

Le procédé Jégou nous avait donné directement 1 gr. 589.

L'acidité phosphatique étant inférieure à l'acidité réelle ne peut être due qu'à des phosphates monobasiques; pour exprimer ceux-ci en phosphate monosodique, il suffit de multiplier l'acidité phosphatique par le facteur 3,680, ce qui donne :

$$0,659 \times 3,680 = 2 \text{ gr. } 425.$$

(*) Il s'agit, bien entendu, de l'acidité déterminée après décalcification et correction due aux sels ammoniacaux.

On peut enfin calculer quelle est la part qui revient à l'acidité organique dans l'acidité réelle en établissant le rapport $\frac{a}{R} = \frac{x}{100}$

Ce rapport est ici 29 %.

B. — Soit maintenant une autre urine ayant donné :

Acidité réelle à la phtaléine . . .	0,831 = R
Acide phosphorique (P ² O ⁵) . . .	2,020 = P
Acidité absolue par le procédé Jégou .	1,752 = A

L'acidité phosphatique sera $2,020 \times 0,459 = 0,927 = P$.

Cette acidité phosphatique est ici *supérieure* à l'acidité réelle. Il n'y a donc pas d'acide organique.

L'acidité réelle correspond nécessairement au phosphate monosodique et l'excès d'acidité phosphatique est dû à la présence de phosphate n'agissant pas sur la phtaléine, c'est-à-dire de phosphate *disodique*.

La différence entre l'acidité phosphatique et l'acidité réelle ($p - R$) représentera l'acidité théorique due au phosphate disodique, soit :

$$0,927 - 0,831 = 0,096.$$

L'acidité absolue sera, de son côté, égale à 2 fois l'acidité réelle due au phosphate monosodique plus à l'acidité due au phosphate disodique, soit :

$$2 \times 0,831 + 0,096 = 1 \text{ gr. } 758.$$

Or, nous avons trouvé directement, par le procédé Jégou, 1 gr. 752.

Comme dans l'expérience précédente, la teneur en phosphate monosodique sera donnée en multipliant l'acidité réelle par le facteur 3,680, soit :

$$0,831 \times 3,680 = 3,058.$$

L'acidité due au phosphate disodique étant de 0,096, la teneur en phosphate disodique s'obtiendra en multipliant cette valeur par le facteur 4,356, soit :

$$0,096 \times 4,356 = 0,418.$$

En résumé, en déterminant dans une urine :

1^o L'acidité réelle à la phtaléine = R. ;

2^o L'acide phosphorique $P^2O^5 = P$;

on peut en déduire :

3^o L'acidité phosphatique = p ($p = P^2O^5 \times 0,459$) ;

4^o L'acidité organique = a ;

5^o L'acidité absolue = A ;

6^o Sa teneur en phosphate monosodique ;

7^o Sa teneur en phosphate disodique.

Deux cas sont à considérer :

A). — L'acidité phosphatique est *inférieure* à l'acidité réelle ($p < R$).

Dans ce cas, il ne peut y avoir de phosphate disodique, mais éventuellement des acides organiques, et on aura :

$$a = R - p,$$

$$A = 2 p + a.$$

Teneur en phosphate monosodique = $p \times 3,680$.

B). — L'acidité phosphatique est *supérieure* à l'acidité réelle ($p > R$).

Dans ce cas, il ne peut y avoir d'acidité organique et l'acidité phosphatique totale se partage entre l'acidité phosphatique due au phosphate monosodique, que nous désignerons par la lettre *m* — (c'est l'acidité déterminée directement par le titrage à la phtaléine et qui se confond avec l'acidité réelle R) — et l'acidité phosphatique due au phosphate disodique, acidité théorique que nous représenterons par la lettre *d*. On aura ainsi :

$$m = R,$$

$$d = p - R,$$

$$A = 2 R + d.$$

Teneur en phosphate monosodique = $R \times 3,680$.

Teneur en phosphate disodique = $d \times 4,356$.

Pour vérifier la valeur de la méthode que nous proposons, nous avons déterminé dans un certain nombre d'urines l'acidité réelle et l'acidité absolue par le titrage direct à la phthaléine et par le procédé de Jégou. Nous exposons nos résultats dans le tableau suivant. Les chiffres expriment l'acidité par litre en PO^4H^3 .

ACIDITÉ RÉELLE		ACIDITÉ ABSOLUE	
déterminée directement à la phthaléine (R)	calculée d'après le procédé de Jégou. (A — p)	déterminée directement par le procédé de Jégou. (A)	calculée d'après le titrage direct à la phthaléine. (2 p + a)
0,929	0,934	1,507	1,502
0,831	0,825	1,752	1,758
0,472	0,476	0,815	0,811
0,440	0,451	0,978	0,967
0,718	0,718	1,264	1,264
0,652	0,648	1,120	1,124
0,929	0,930	1,588	1,589
1,230	1,235	2,241	2,236

A titre de documents, nous donnons, dans le tableau suivant, quelques résultats obtenus avec diverses urines prises au hasard :

Acidité réelle	P^2O^5	Acidité phosphatique	Acidité organique	Rapport $\frac{a}{R}$	Acidité absolue	PO^4NaH^2	$\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$
0,718	1,190	0,546	0,172	23,9 %	1,264	2,00	0
0,929	1,436	0,659	0,270	29,0 %	1,588	2,42	
1,230	2,192	1,006	0,224	18,2 %	2,236	3,70	
0,831	2,020	0,927	0	0	1,758	3,058	0,422
0,440	1,150	0,527	0	0	0,967	1,619	0,379
1,532 (*)	4,785	2,196	0	0	3,728	5,632	2,892

(*) Il s'agit de l'urine du matin d'un sujet ayant absorbé la veille au soir 10 gr. de phosphate disodique.

CHAPITRE X

Conclusions.

De l'étude comparative des principaux procédés de dosage de l'acidité urinaire d'une part, et de nos propres expériences de l'autre, on peut tirer les conclusions suivantes :

I. — L'acidité de l'urine est bien due: 1° aux phosphates monométalliques ; 2° à des acides organiques indéterminés.

II. — L'acidité *absolue*, c'est-à-dire celle qui correspond à la saturation totale de toutes les valences acides des phosphates mono et dimétalliques, n'est qu'une acidité purement théorique ne présentant aucun intérêt pour la pathologie. Néanmoins, nous avons montré que le meilleur procédé pour la déterminer est encore celui de Jégou.

III. — Au terme d'*acidité apparente* adopté par certains auteurs, il convient de substituer celui d'*acidité réelle*, comme l'a proposé Jégou, parce que cette acidité réelle correspond à la somme de l'acidité monovalente des phosphates monométalliques et de l'acidité organique.

IV. — La détermination de l'acidité *réelle* peut se faire très exactement par un simple dosage acidimétrique, en présence de phtaléine, si on prend soin d'éliminer la chaux de l'urine et de corriger par la méthode de Ronchèse l'erreur apportée par la présence des sels ammoniacaux.

V. — Nous avons déterminé expérimentalement la technique à suivre pour effectuer ces corrections et pour opérer le titrage dans les meilleures conditions de sensibilité.

VI. — En faisant suivre le titrage direct à la phtaléine d'un dosage de l'acide phosphorique urinaire par les méthodes classiques, nous avons montré qu'un simple calcul permet d'établir :

- 1^o L'acidité réelle ;
- 2^o L'acidité absolue ;
- 3^o L'acidité phosphatique ;
- 4^o L'acidité organique ;
- 5^o La teneur de l'urine en phosphates monométalliques ;
- 6^o La teneur de l'urine en phosphates dimétalliques.

VII. — La part qui revient à l'acidité organique dans l'acidité réelle totale peut être établie à l'aide d'un rapport dont la connaissance ne peut manquer d'offrir un grand intérêt pour la clinique.

Vu : Bon à imprimer.

Le Président de la thèse,
GRIMBERT.

Vu :

Le directeur de l'Ecole,
H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. PROUST. — Observ. de phys. par l'abbé Rozier, 1784. (Cité par un grand nombre d'auteurs.)
2. SCHEELE. — Travail sur le calcul de la vessie, 1776. (Cité par un grand nombre d'auteurs.)
3. NICOLAS. — Précis de chimie et d'histoire naturelle, 1787. (Cité par un grand nombre d'auteurs.)
4. FOURCROY. — Système des connaissances chimiques, t. X (1800-1806).
5. FOURCROY et VAUQUELIN. — Premier mémoire pour servir à l'histoire naturelle et médicale de l'urine (Annales de Chimie, t. XXXI, p. 57), d'après la thèse de doctorat en médecine de J. Chatelain, Nancy, 1910.
6. THÉNARD. — Mémoire sur l'acidité de la sueur et de l'urine. (Cité par un grand nombre d'auteurs.)
7. PROUT. — Etudes sur les causes qui peuvent amener les maladies des reins. (Cité par un grand nombre d'auteurs.)
8. RAYER. — Traité des maladies des reins, Paris, 1839.
9. ROBIN et VERDEIL. — Chimie anatomique, Paris, 1853, in-8°, 2 vol.
10. BENGE-JONES. — Contribution of the chemistry of the urine. (Philosophical transactions, London, 1845-1849 part. II, p. 235 et 1850 part. II, p. 669.)
11. BYASSON. — Journal d'Anat. et de Phys., 1872, p. 383 et 1869, p. 557.
12. G. DENIGÈS. — Contribution à l'étude de l'acidité physiologique, Bordeaux 1884. Thèse de doctorat en médecine.
13. WAGNER. — a) Chem. Zeitung, t. XXXI, p. 485, 1907; b) Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXVII, p. 155, 1908.
14. J. CHATELAIN. — L'acidité urinaire; son dosage; son étude clinique chez les tuberculeux. Thèse de doctorat en médecine. Nancy, janvier 1910.
15. PHILIP. B. HAWK. — Practical physiological chemistry, London, 1910, p. 252 et 398.
16. — CARLO FÔA. — Comptes rendus des mémoires et séances de la Société de biologie, 1905, t. I, p. 867.
17. — BERTHELOT — a) Sur l'absorption de l'oxygène libre par l'urine normale. Comptes rendus de l'Ac. des Sciences, t. CXXXI, n° 14; b) Remarques sur l'acidité de l'urine. Comptes rendus de l'Ac. des Sciences, 1^{er} octobre 1900.
18. MOERS-MUCK. — Deutsch. arch. f. Klin. Med., t. V, p. 485, 1879.
19. SIMON WISEL. — Ber. d. deutsch. chem. Ges., t. IV, p. 139, 1871.

20. COLASANTI et MOSCATELLI. — Boll. Acad. med. di Roma, 1886, et Archives Ital. de biol., Torino, 1888, p. 732.
21. DE WOLKOW et BAUMANN. — Zeit. f. physiol. Chem., t. XV, p. 228-286, 1891.
22. BAUMANN. — Pflüger's Arch., t. XII, p. 69, 1876, et t. XIII, 285, 1876.
23. BAUMANN et BRIEGER. — Zeitsch. f. physiol. Chem., t. III, p. 254, 1879.
24. POUCHET. — Contribution à l'étude des matières extractives de l'urine. (Thèse de Paris, 1880, p. 10 et 38.)
25. BERTHELOT et DE SAINT-MARTIN. — Recherches sur l'état des sels dans les dissolutions (Annales de Chimie et de Phys., t. XXVI, p. 43).
26. BERTHELOT et LONGUININE. — Sur l'acide phosphorique. (Annales de Chimie et de Phys., 5^e série, t. IX, p. 1876).
27. JOLY (A). — Sur la saturation de l'acide phosphorique par les bases (C. R. Ac. des Sciences, 1885, p. 100).
28. G. DENIGÈS. — Précis de chimie analytique, 3^e édition, 1907.
29. COPRANICA. — Sulla determinazione dell' acidità totale nelle urine (Memoria letta alla R. Accademia di Medicina, 23 avril 1894).
30. HUGUET. — Urines. Mesure de leur acidité. (Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXIX, p. 20-24, 1894.)
31. LÉPINOIS. — Contribution à l'étude de l'acidité urinaire. (Journal de Pharmacie et de Chimie, t. III, p. 8-16, 1896).
32. GAUTRELET. — Revue des maladies de la nutrition, août 1904.
33. LÉPINOIS. — Comptes rendus de la Société de Biol., p. 254, 1898.
34. CAZENEUVE. — Revue critique sur les phosphates de l'urine. (Revue mens. de Méd. et de Chir., 1879, p. 338 et 518.)
35. LÉPINOIS. — Cité par Yvon. Manuel clinique de l'analyse des urines, 6^e édition, 1904, avec la collaboration de Lépinos et Michel.
36. JÉGOU. — L'acidité urinaire. Son dosage. Thèse de doctorat en pharmacie, 25 juillet 1901, Bordeaux.
37. FREUND et TÖPFFER. — Cité par Spaeth. Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns (Liepzig, 1897). Hugounenq. Précis de chimie physiologique et thérapeutique, Paris, 1897.
38. GUIART et GRIMBERT. — Précis de diagnostic, 1^{re} édition, p. 754, 1906.
39. JAGER. — Journal de Pharmacie et de Chimie, t. III, p. 422, 1898.
40. VILLIERS. — Précis de Chimie analytique quantitative. Doin, éditeur, 1904.
41. ARNSTEIN. — Zeitsch. f. phys. Chem., 34, décembre 1902.
42. LE BARBIER. — L'acidité urinaire, thèse de doctorat en médecine, p. 73, 1904.
43. JOULIE. — Acidité urinaire et urologie pratique. (Bull. de ther. gén. mars-août 1900.) Urologie pratique et thérapeutique nouvelle. (O. Doin, 1900.)
44. JOULIE. — Journal de Pharmacie et de Chimie, t. VII, p. 416, 1898.
45. JÉGOU. — Répertoire de Pharmacie, p. 487, 1901.
46. GIRARD et VIRET. — Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XVIII, p. 515, 1903.
47. LÉPINOIS. — Contribution à l'étude de l'acidité urinaire (Influence de la chaux sur le dosage de l'acidité des liquides de l'organisme). Journal de Pharmacie et de Chimie, t. III, 1896.

48. GIRARD et VIRES. — Soc. Chim., t. XXVII, p. 892, 1902.
49. GAUTRELET. — Etude critique du procédé Joulie pour le dosage de l'acidité urinaire. (Bulletin des Sc. ph., janvier 1901).
50. WINTER. — Revue générale de Chimie pure et appliquée, 1901.
51. MEILLÈRE. — Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXIV, p. 501, 1906. Tribune médicale, 1905.
52. GIR. — Thèse de doctorat en pharmacie, Lille 1902.
53. HENDERSON. — Sur la connaissance de l'équilibre des ions dans l'organisme. Mesure de l'acidité urinaire normale, Biochem. Zeit., 24, p. 40-44, et Bull. Soc. chim., 1911, p. 742.
54. DENIGÈS. — Bulletin de la Société chimique, t. XIX, p. 1.016, 1898.
55. LEPIERRE. — Bulletin de la Société chimique, t. XIX, p. 655-927, 1898.
56. ASTRUC. — Bulletin de la Société chimique, t. XIX, p. 821, 1898.
57. ASTRUC. — Comptes rendus de la Société de Biologie. Séances du 15 mai 1897, p. 476; Journal de Pharmacie et de Chimie, avril 1898; Bulletin de Pharmacie du Sud-Est, 1901, p. 141.
58. O.-V. SPINDLER. — Journal suisse de Chimie et de Pharmacie, 1909, n^{os} 50 et 51.
59. A.-S. RONCHÈSE. — Méthodes de dosage de quelques composés azotés. Thèse de doctorat en pharmacie, Paris, 1908.
60. H. BJORN-ANDERSEN und MARIUS LAURITZEN. — Über Säure — und Ammoniakbestimmung in Urin und ihre klinische Anwendung. Zeitsch. f. physiol. chem., 1910, 64, 21.
61. MALY (R.) — Ueber die Aenderung der Reaction durch Diffusion und die dadurch mögliche Erklärung beim Vorgange der Secretion von Saurem Harn aus alkalischem Blute. (Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft, t. IX, p. 164-1876).
62. BLAREZ. — Sur la détermination de l'acidité absolue des liquides de l'organisme et sur quelques phénomènes relatifs à la saturation de l'acide orthophosphorique (Comptes rendus de l'Ac. d. sc., 1886, t. CIII, p. 264).
63. L. BARTHE. — Sur les phosphates de strontium. Comptes rendus de l'Ac. des sc., t. CXIV, p. 1.267. Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux, sept. 1892, p. 276.
64. JÉGOU. — Répertoire de Pharmacie, p. 487, 1901.
65. A. RONCHÈSE. — Nouveau procédé de dosage de l'ammoniaque. Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXV, p. 611, 1907.
66. L. GRIMBERT et J. MOREL. — Sur la détermination de l'acidité urinaire. C. R. de l'Acad. des Sciences, t. 154, p. 378, 1912 et Journ. de Pharm. et de Chim. [7^e] t. V., p. 289 et 337, 1912.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
PLAN DE CE TRAVAIL.	11
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — Historique	15
CHAPITRE II. — Principaux éléments constituant l'acidité urinaire. . . .	21
CHAPITRE III. — Acidité apparente et acidité absolue	28
CHAPITRE IV. — Principaux procédés de dosage de l'acidité apparente de l'urine.	32
A. — Procédés basés sur l'emploi du tournesol et de la phtaléine du phénol.	33
1 ^o Procédé Huguet { Au tournesol	33
A la phtaléine du phénol	34
2 ^o Procédé Lépinos (Dosage acidimétrique par reste)	36
3 ^o Procédé Lieblein modifié par Lépinos	37
B. — Procédés basés sur l'emploi du curcuma	38
Ex.: Procédé Jégou.	38
C. — Procédés basés sur l'emploi du bleu C4B Poirrier.	39
Ex.: Procédé Freund et Töpfer.	39
CHAPITRE V. — Procédés particuliers de dosage de l'acidité urinaire. . .	41
1 ^o Procédé Jager.	41
2 ^o Procédé Freund et Töpfer.	43
3 ^o Procédé Le Barbier	44
4 ^o Procédé Joulie.	48
CHAPITRE VI. — Principaux procédés de dosage de l'acidité absolue de l'urine	54
1 ^o Procédé Meillère	54
2 ^o Procédé Gir.	56
3 ^o Procédé Maly-Denigès	58
4 ^o Procédé Denigès	59
5 ^o Procédé Lepierre	60

6° Procédé Astruc.	60
7° Procédé Spindler	63

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VII. — Etude du procédé Maly-Denigès	69
1° Critique générale	72
2° Critique particulière.	74
CHAPITRE VIII. — Etude du procédé Jégou.	88
CHAPITRE IX. — Détermination de l'acidité urinaire.	96
CHAPITRE X. — Conclusions.	109
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	111

